

FÜHNER-WIELANDS

SAMMLUNG VON VERGIFTUNGSFÄLLEN ARCHIV FÜR TOXIKOLOGIE

UNTER MITWIRKUNG
DER DEUTSCHEN PHARMAKOLOGISCHEN GESELLSCHAFT
HERAUSGEGEBEN VON

B. BEHRENS

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER UNIVERSITÄT KIEL

14. BAND, HEFT 2

MIT 1 TEXTABBILDUNG

(ABGESCHLOSSEN AM 9. APRIL 1952)



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1952

Sig. Vergift.fälle
Arch. Toxikol.

Preis DM 6,80

Fühner-Wielands
Sammlung von Vergiftungsfällen
Archiv für Toxikologie

veröffentlicht kasuistische Beiträge, Gutachten und Sammelberichte aus dem Gebiet
der Toxikologie.

Die Zeitschrift erscheint zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden zusammengefaßt werden.

Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. B. Behrens, (24) Kiel, Hospitalstr. 20.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlags nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist.

Wir bitten, die Hinweise auf der III. Umschlagseite zu beachten.

Springer-Verlag

Heidelberg
Neuenheimer Landstr. 24
Fernsprecher: 24 40

Berlin W35
Reichpietschauer 20
Fernsprecher: 24 92 51

Vertriebs-Vertretung im Ausland:

Lange, Maxwell & Springer Ltd., 41—45 Neal Street, London, W. C. 2

Band 14

Inhaltsverzeichnis

Heft 2

A. Vergiftungsfälle

	Seite
991. Büch, O., Massenvergiftung durch Natriumnitrit.....	53
992. Wedemeyer, F.-W., Vergiftungen mit Glycerinersatz (Äthylenglykol) nach rektaler Applikation bei 2½-jährigem Kinde	56
993. Barth, E., Über ein myasthenisches Bild im Gefolge der Anwendung von Thyoglykolsäurederivaten in der Haarpflege (Kaltdauerwelle).....	60
994. Keup, W., und H. Losse, Ein Beitrag zur peroralen Chloroform-Vergiftung	63
995. Bergstermann, H., Morbus Addison und schwere Schädigung weiterer innersekretorischer Drüsen nach Germaninüberdosierung	72
996. Jonat, H., Zur Frage der Intoxikation nach versehentlichem Trinken von Mitigal	78
997. Groß, H. J., Hörstörungen bei Chenopodiumöl-Vergiftung	84
998. Stuhlfauth, K., und F. Jung, Vergiftung mit Lorcheln (<i>Helvella esculenta</i>)	86

C. Sammelberichte

67. Commerell, C., und K. Soehring, Schlafmittelvergiftungen in Hamburg (1945 — 1948). Mit 1 Textabbildung	92
--	----

D. Problematik

2. Grüner, O., Ein kombiniertes Morphin - Nachweis - Verfahren zur quantitativen Erfassung kleiner Morphinmengen im Urin	110
--	-----

Aus der Ludolf-Krehl-Klinik (Medizinische Universitätsklinik) Heidelberg
(Direktor: Professor Dr. R. Siebeck).

Massenvergiftung durch Natriumnitrit.

Von
O. BÜCH.

(Eingegangen am 6. Dezember 1951.)

In einem Ort in Nordbaden erkrankten im Januar 1947 sofort nach dem Genuß einer dort in den Handel gebrachten Wurstsuppe 146 Personen; bei 41 Erwachsenen und 24 Kindern waren die Erscheinungen so schwer, daß vorübergehend eine stationäre Behandlung erforderlich war. Jedoch besserte sich der Zustand der einer klinischen Behandlung zugeführten Patienten derart innerhalb des ersten Krankheitstages, daß nur sechs Erwachsene und sieben Kinder länger als zwei Tage in stationärer Behandlung bleiben mußten. Das Krankheitsbild war gekennzeichnet durch eine tief tintenblauschwärlige Cyanose der Lippen, Ohren, Mundschleimhaut, Fingernägel und einer aschgrauafahlen Verfärbung der übrigen Hautdecke, subjektiv verbunden mit vorübergehender Ohnmacht, Schwindel, Ohrensausen, Kopfschmerzen, Herzklopfen, Brechreiz, Schwere in den Gliedern, Müdigkeit, Schüttelfrost, Schmerzen in der Herzgegend und dem Gefühl der Todesangst. Das aus der Cubitalvene entnommene Blut zeigte eine schokoladenbraune Verfärbung. Bei allen Patienten lag der Kreislauf sichtlich danieder. Die einheitliche Symptomatologie ließ an ein Blutgift denken; erhärtet wurde diese Annahme durch die Angabe des Metzgermeisters, der die Patienten selbst in die Klinik brachte, daß er wie immer zur Bereitung der Wurstsuppe Natriumpökelsalz verwendet habe. In einigen im Zustande der akuten Vergiftung entnommenen schokoladenbraunen Blutproben konnte Methämoglobin einwandfrei spektroskopisch nachgewiesen werden. Bei der chemischen Untersuchung der die Massenvergiftung verursachenden Wurstsuppe wurde ein Gehalt von 0,166 % Natriumnitrit gefunden. Die meisten der erwachsenen Patienten hatten zwei und mehr Teller der nitrithaltigen Suppe verzehrt. Die größte nicht-toxische Einzelgabe für den Erwachsenen für NaNO_2 , die 0,3 beträgt, war somit deutlich in den meisten Fällen um mehr als das Zweifache überschritten. In dem schwersten Kindervergiftungsfalle wurde einem 1½-jährigen Knaben mit sieben Eßlöffel der nitrithaltigen Wurstsuppe fast die sechsfache der seinem Alter entsprechenden Einzelhöchstgabe zugeführt, dies entsprach fast der zwölffachen ihm gemäßen therapeutischen Dosis. Neben der ausgedehnten Methämoglobinämie traten bei einem Teil der Patienten während der ersten Stunden nach der Vergiftung eine vorübergehende Tachykardie und Erhöhung des Reststickstoffes im Blut auf. Außerdem ergab im akuten Vergiftungszustand die Ekg-Untersuchung für die sechs klinisch beobachteten erwachsenen Patienten eine vorübergehende, flüchtige Schädigung des Myokards. Diese fand ihren Ausdruck in Senkung der ST-Strecke und flachen bzw. negativen T-Zacken in mehreren Ableitungen. Infolge des durch die Methämoglobinämie be-

dingten Sauerstoffmangels waren diese Herzmuskelschädigungen auf dem Boden einer akuten Koronarinsuffizienz entstanden. Bezeichnend für diese Ätiologie der Myokardschädigung war die völlige Rückbildungsfähigkeit nach dem Abklingen der akuten Vergiftungserscheinungen bei allen sechs Patienten; denn ein bis zwei Tage nach dem Vorfall zeigte das Ekg aller erwachsenen Patienten weder in Ruhe, noch nach körperlicher Belastung einen pathologischen Befund. Es ist immerhin bemerkenswert, daß sich unter diesen Personen zwei Patienten im Alter von über 70 Jahren befanden. Ein zu beachtendes Phänomen boten die Herzstromkurven der sieben Kinder-Patienten im akuten Zustand der Vergiftung; obwohl sie ein bedeutend schwereres Krankheitsbild darboten als die erwachsenen Patienten, zeigten sie keine pathologischen Ekg-Veränderungen. Dieses scheinbare Paradoxon fand seine Erklärung durch den Begriff der „unterschwelligen Herzmuskelschädigung“ des latent vorgeschädigten Erwachsenenherzens, den *Siebeck* vor Jahren in die Medizin einführte. Es bestand auch bei den Kindern eine akute Koronarinsuffizienz, denn auch sie klagten über Schmerzen in der Herzgegend und empfanden, wenigstens die älteren unter ihnen, (4–6jährigen) Todesangst, auch war bei ihnen die Cyanose viel stärker ausgeprägt, der Zustand des Kreislaufkollapses ein bedeutend schwererer als bei den erwachsenen Patienten, trotzdem fanden sich zu diesem Zeitpunkt keine pathologischen Veränderungen im Erregungsablauf der kindlichen Herzstromkurven, das jugendliche Herzmuskelgewebe zeigte eben nicht die gleiche pathologische Reaktionsbereitschaft wie das latent vorgeschädigte Myokard der Erwachsenen, auf den durch die Methämoglobinämie bedingten Sauerstoffmangel. — Die Symptome: Schwindel, Müdigkeit, Ohrensausen, Abgeschlagenheit und Ohnmacht ließen sich zwanglos durch die Anoxämie des Gehirnes erklären. —

Sofort nach Klinikaufnahme bestand die Therapie bei den erwachsenen Patienten in einer Magenspülung, i.v. Injektion von 50 ccm einer 1%igen Methylenblaulösung (zur Gegenwirkung gegen die Methämoglobinbildung), 20 Tropfen Cardiazol per os, Sauerstoffinhalation und zweimal 1 ccm Cardiazol der handelsüblichen 10%igen Lösung i.v. Den Kindern wurde ebenfalls der Magen ausgespült, auch sie erhielten Sauerstoffinhalation, 20 ccm einer 1%igen Methylenblaulösung i.v., 1 ccm Cardiazol i.v., je eine Bluttransfusion in Höhe von 60–100 ccm, den beiden schwersterkrankten Knaben wurde außerdem je 1 ccm der handelsüblichen 25 %igen Lösung von Coramin i.v. injiziert. Nach Abklingen der akuten Vergiftungserscheinungen war weder bei den Erwachsenen- noch bei den Kinder-Patienten außer Bett-ruhe eine Therapie erforderlich. Die Entlassung aller Patienten erfolgte innerhalb einer Woche bei vollstem subjektiven Wohlbefinden.

Forensischerseits ergab sich bei der Untersuchung folgendes: Die Wurstsuppe enthielt statt eines Pökelsalzes, das gesetzlich angeordnet auf 99,4 Teile Kochsalz nur 0,6 Teile Nitratsalz enthalten durfte, eine Pökelsalzmischung, die auf rund 70 Teile Kochsalz 30 Teile Nitratsalz enthielt. Der § 1 des Nitritgesetzes vom 18. 6. 1934 (R.G.BZ. 1934 I 5/3) verbietet in seinem zweiten Absatz die Verwendung jedes salpetrigsauren Salzes, das nicht den Bestimmungen des § 3 des Lebensmittelgesetzes vom 17. 1. 36 entspricht. Es verbietet aber auch ausdrücklich im § 1 Abs. 3 solches Nitratsalz in

Räumen von Lebensmittelbetrieben zu verbringen und darin aufzubewahren, um jeden Mißbrauch und alle Verwechslungsmöglichkeiten auszuschließen. — Die Herstellung der gesetzlich zugelassenen Nitritpökelsalzmischung ist bestimmten der Überwachung unterstehenden Betrieben vorbehalten (Begründung des Nitritgesetzes: Reichsanzeiger Nr. 144 vom 23. 6. 34).

Die Wurstsuppe mit zu hohem Nitritgehalt war wie folgt hergestellt worden: Am Vorabend der Massenvergiftung wurden in einem 300-l-Kessel vier Rinderköpfe gekocht; gleichzeitig wurde in einem zweiten Kessel von 80 l Inhalt das Material zur Herstellung von Kalbsleberwürsten vorgekocht. Nach Angabe des Metzgermeisters hat sein Geselle dem Inhalt des 80 l fassenden Kessels 1,5—2 kg Pökelsalz zugesetzt, damit die Wurstfüllung die gewünschte rötliche Färbung erhalte. Da der Inhalt des 300 l fassenden Kessels teilweise eingekocht war, wurde er durch zwei Eimer Inhalt wieder aufgefüllt. Mit diesen zwei Eimern Brühe aus dem 80 l fassenden Kessel kam das Nitratsalz in den 300 l fassenden Kessel, dessen Inhalt dann später als Wurstsuppe verkauft wurde. Die Schuldfrage bezüglich der Herstellung des zu hochprozentig nitrithaltigen Pökelsalzgemisches konnte gerichtlicherweise nicht geklärt werden, da bei dem Metzger kein Salzgemisch mit einem solch hohen Nitritgehalt vorzufinden war, auch konnte bei ihm nicht der Nachweis des Besitzes von Nitrit in Reinsubstanz erbracht werden.

Die Rekonvalenz verlief bei allen 146 Patienten komplikationslos, auch hatte sich in dem der Vergiftung folgenden halben Jahr bei keinem der Patienten ein nachweisbarer Herzschaden feststellen lassen, der mit der Vergiftung in ursächlichem Zusammenhang hätte gebracht werden können. Vierzehn Tage nach dem Vorfall der Massenvergiftung war bei allen Patienten die Arbeitsfähigkeit wieder voll hergestellt.

Literatur.

- Anitschkow, S. V.: Slg. Vergift.fälle 4, 97, (1933). — Binz, C.: Virchow's Arch. 113, 1, (1888). — Binz, C.: Virchow's Arch. 118, 121, (1889). — Binz, C.: Arch. exper. Path. 13, 132, (1881). — Braunsdorf, K.: Slg. Vergift.fälle 13, 213, (1944). — Büch, O.: Inaugural Diss., Heidelberg 1948. — Eichholtz, F.: Lehrbuch der Pharmakologie, Berlin, Springer-Verlag 1944, S. 276, 319, 382, 438, 449. — Flury, F. und Zangger, G.: Lehrbuch der Toxikologie, Berlin, Springer-Verlag 1928, S. 169. — Gessner, O. u. Schrader, G.: Slg. Vergift.fälle 13, 101 (1943). — Henke-Lubarsch: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Band X: Vergiftungen, S. 247. — Heubner, W.: Ergeb. Physiol. 43, 9, (1940). — Heubner, W.: Med. Klin. Wochschr. f. Klinik u. Praxis Nr. 4, 163, (1947). — Hunzitter-Kramer, H.: Festschrift H. Zangger, Dtsch. Z. gerichtl. Med. 1, 54 (1935). — Hunzitter-Kramer, H.: Slg. Vergift.fälle 7, 15, (1936). — Jungenblodt, H.: Inaugura. Diss., Bonn 1889. — Lepeschkin, E.: Das Elektrokardiogramm, ein Handbuch für Theorie und Praxis, Th. Steinkopff, Dresden-Leipzig 1942, S. 423, 433. — Lewin: Arch. exp. Path. 23, 306, (1889). — Rupprecht, H.: Slg. Vergift.fälle 13, 165, (1943). — Schloss, K.: Dtsch. Arch. klin. Med. 111, 310, (1913). — Schulz, O.: Slg. Vergift.fälle 6, 47, (1935). — Siebeck, R.: Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 52, 26, (1940). — Spang, K.: Dtsch. Med. Wochschr. 56, 1946. — Starkenstein-Rost-Pohl: Toxikologie, Urban und Schwarzenberg, Berlin-Wien 1929, S. 213, 234. — Wickström, J.: Acta paediatr. Stockholm Suppl. 4, (1933).

Dr. med. O. Büch, Pharmakologisches Institut, Universität
des Saarlandes, Homburg/Saar.

Aus der Kinderabteilung des St. Bernwardskrankenhauses Hildesheim
(Chefarzt: Dr. A. Plate).

Vergiftungen mit Glycerinersatz (Äthylenglykol) nach rektaler Applikation bei 2 1/2-jährigem Kinde.

Von

FRIEDR.-WILH. WEDEMEYER.

(Eingegangen am 1. Dezember 1951.)

Vergiftungen mit Äthylenglykol (Glykol) scheinen im Kindesalter bisher sehr selten vorgekommen zu sein. Bei Erwachsenen ist aus verschiedenem Anlaß eine große Anzahl meist letal verlaufener Fälle beschrieben.

Die erste Notiz über eine Vergiftung im Kindesalter findet sich bei v. Knorre. Es handelt sich dort um ein 6jähriges Kind, das sich nach der oralen Einnahme relativ schnell erholte und 36 Stunden nach Aufnahme ins Lazarett geheilt entlassen wurde. Nähere Angaben über Symptomatologie und Verlauf sowie über die aufgenommene Menge Glykol fehlen.

Eine weitere Beobachtung wird von Doerr und Mitarbeitern mitgeteilt; und zwar handelt es sich um ein sonst gesundes Kleinkind, das wegen einer Impetigo mit einem in Äthylglykol gelösten Mittel behandelt worden war. Nach wenigen Tagen ist es unter unklaren Vergiftungserscheinungen gestorben. Die klinischen sowie die Sektionsbefunde konnten den Tod nicht recht erklären. Das in Glykol gelöste Antiseptikum war im Kaiser-Wilhelm-Institut geprüft und von nur geringer Giftigkeit befunden worden, so daß es nicht die Todesursache sein konnte. Da die Autoren in Tierversuchen bei äußerlicher Applikation von Adipinsäurepolyglykolester ähnliche Erscheinungen und Todesfälle wie bei Äthylenglykolvergiftung erlebt haben, erblicken sie in diesem Falle ebenfalls eine Glykolvergiftung.

Diesen 2 Beobachtungen können wir nun eine weitere hinzufügen.

Es handelt sich um einen 2 1/2 Jahre alten Jungen, in dessen Familien- und Eigenanamnese keine Besonderheiten vorkommen. Da das Kind unter ständiger Obstipation leidet, macht die Mutter häufiger Glycerin-Klistiere.

So auch am 9. 10. 1950. Eine Viertelstunde nach dem gegebenen Klistier trat plötzlich völlige Bewußtlosigkeit mit schrillum Aufschreien und klonischen Krämpfen auf. Außerdem erbrach das Kind mehrmals heftig. Auf dem Wege ins Krankenhaus defäkierte es, 1 Stunde nach Verabfolgung des Klistiers wurde das Kind aufgenommen.

An Menge wurde 1 Klistierbällchen voll, also ca. 20—25 ccm Flüssigkeit gegeben.

Nach näherem Befragen der Mutter stellte sich heraus, daß in dem in letzter Zeit gebrauchten Glyzerinfaß kein Glycerin mehr enthalten war. Daraufhin durchsuchte die Mutter ihre Hausapotheke und fand in einem Winkel noch ein Gefäß mit der Aufschrift: „Glycerin. Apotheke XY“. Nach einigem Besinnen erinnerte sich die Mutter, diese Flüssigkeit von einem Bekannten als „Glycerin“ zum Händeeinfetten in der „schweren Zeit“ bekommen zu haben.

Das Kind bot folgenden Befund: Hochgradige Bewußtlosigkeit, reagiert nicht auf Anruf und nur sehr schwach auf Schmerzreize. Von Zeit zu Zeit bekommt das Kind Zustände von starker Unruhe, wo es sich im Bett herumwälzt und laut schreit. Am rechten Arm werden leichte klonische Zuckungen bemerkt.

Pupillen kreisrund, etwas weit, reagieren schwach auf Licht, starrer Blick.

Nackensteifigkeit und Kernig negativ. Patellarreflexe gesteigert. An den inneren Organen ist außer einer 2 Querfinger vergrößerten Leber kein path. Befund festzustellen.

Im Verlauf wird sofort eine Magenspülung gemacht, die klaren, nicht blutigen Inhalt ergibt. Außerdem werden 20 ccm 20%ige Traubenzuckerlösung und 20 ccm Calzan und 100 ccm 5%ige Traubenzuckerlösung i. v. gespritzt. Des weiteren soll zweistündlich 1 Ampulle Sympatol s. c. gegeben werden.

Temperatur: 35,4 Grad. Puls 100 pro Min.

Blutbild: Hgb. 70 %, Ery. 4,2 Mill., Leuk 3200, Segt. 66 %, Lympho 34 %.

Urin: U. +, Sed. einz. Leuko.

Lumbalpunktion: Pandy neg., 2/3 Zellen.

3 Stunden später ist das Kind bei Bewußtsein, fixiert Personen und beginnt zu sprechen.

10. 10. Heute morgen macht das Kind einen völlig gesunden Eindruck. Temperatur 37 Grad, Puls 100, kein path. Organbefund zu erheben.

Nach 5tägiger Beobachtung sind an dem Kind keinerlei Schädigungen durch die Vergiftung nachzuweisen. Urin bei wiederholter Kontrolle o. B. Das Allgemeinbefinden ist gut und das Kind steht auf. Wir entlassen es deshalb geheilt nach Hause.

Die Analyse der verabreichten Flüssigkeit ergab Äthylenglykol mit 34 % Wasser⁴. Auf Grund dieser Analyse beträgt die Aufnahme von reinem Äthylenglykol ungefähr 15 g.

Nach *Fühner* erwiesen sich beim Erwachsenen einmalige orale Gaben von 25 g als unschädlich. 100 g riefen schon toxische Wirkungen hervor. Im Vordergrund der Vergiftungen steht nach langsam eintretender Trunkenheit völlige Bewußtlosigkeit mit anschließendem Tod durch Atemlähmung nach ca. 12 Stunden. Länger überlebende Kranke zeigen Hämaturie, Albuminurie und schließlich Harnsperre durch Bildung von Oxalatkristallen in den Harnkanälchen. In einzelnen Fällen wurden auch schlaffe Lähmungen der Extremitäten mit Aufhebung der PSR oder Hirnnervenlähmungen gesehen.

Bei unserem Kinde ist nun ein Krankheitsbild aufgetreten, das durch zentralnervöse Erscheinungen beherrscht wird. *Nierenschäden sind nicht* aufgetreten. Das ist beachtenswert; weicht diese Beobachtung doch von der Mehrzahl der klinischen und experimentellen Erfahrungen ab. In den 2 Fällen *Hansen's* war die Nierenschädigung so stark, daß völlige Harnsperre auftrat, die erst durch Dekapsulation behoben werden konnte. Auch v. *Knorre* beobachtete path. Urinbefunde, sowie Harnverhaltung.

In experimentellen Vergiftungen am Tier wurden bei path.-anatomischen Untersuchungen ebenfalls starke Nierenschädigungen gefunden. *Doerr, Kraft* und *Rauschke* beschrieben akute Nephrosen 3. Grades, ausgiebige Oxalatinfarkte und unregelmäßige Verfettung der Hauptstücke. Oxalatausscheidung in Niere und Blase fanden auch *Hanzlik* und Mitarbeiter. Allerdings haben beide Autorengruppen ihre Experimente so angelegt, daß sie chron. Vergiftungen erzielten.

⁴ Die Analyse wurde freundlicherweise durchgeführt von Herrn Dipl.-Chem. Dozent Dr. med. habil. Dr. phil. *Kanitz*, Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik, Göttingen (Direktor: Professor Dr. med. Dr. jur. O. *Schmidt*).

Die Nierenschäden werden damit erklärt, daß Äthylenglykol über Glykolsäure—Glyoxal—Glyoxylsäure zu Oxalsäure oxydiert wird. Die Oxalsäure fällt Calcium aus, das dann als Calciumoxalat die Harnkanälchen verstopft. Demgegenüber stehen die Beobachtungen, wo keine Nierenschäden oder Oxalate festgestellt werden können. (Selbstversuche von Reif, eigener Fall.) Diese Feststellungen legen die Annahme nahe, daß Äthylenglykol nicht unbedingt zu Oxalsäure oxydiert werden muß. Reif wies zum Beispiel nach, daß etwa $\frac{1}{4}$ des aufgenommenen Giftes unverändert mit dem Harn eliminiert wird.

Warum es in dem einen Fall zu Oxalsäurebildung kommt, im anderen nicht, wird von Pohl mit dem Angriffspunkt der Oxydationsvorgänge am Glykolmolekül in Zusammenhang gebracht. Äthylenglykol ist ein symmetrisches Molekül

$$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{ OH} \\ | \\ \text{CH}_2 \text{ OH} \end{array}$$

Setzen die Oxydationsvorgänge nun an

beiden CH_2 -Gruppen ein, so muß es zur Bildung der symmetrischen Oxalsäure kommen. Beginnt die Oxydation einseitig, so sei nach Pohl durch das Glykolsäure- und Glyoxylsäurestadium hindurch die völlige Verbrennbarkeit möglich. Diese letztere Annahme würde also möglicherweise durch das völlige Fehlen von Nierensymptomen, wie in unserem Fall, bestätigt. Weiter fällt bei unserem Patienten die kurze Latenzzeit zwischen Giftaufnahme und ersten Krankheitssymptomen auf. Bereits $\frac{1}{4}$ Stunde nach dem Klistier traten die alarmierenden Symptome (völlige Bewußtlosigkeit, schrilles Aufschreien und Krämpfe) auf, und zwar ohne Vorausgehen eines rauschähnlichen Stadiums, wie es bei Erwachsenen durchweg beschrieben wird.

Das Auftreten des komatösen Zustandes bereits 10 bis 20 Min. nach Aufnahme eines Glycerinersatzstoffes, beschreiben in der Literatur nur noch Kopf und Löser. Auffallenderweise trat diese schnelle Wirkung bei ihren Fällen auch nach rektaler Applikation auf (15 g als Klistier). Es handelte sich zwar in diesen Fällen nicht um Äthylenglykol, sondern um 1,4 — Butandiol. Die Vergiftungserscheinungen der einz. Stoffe der Glykolgruppe sind sich nach den Untersuchungen von Doerr und Mitarbeitern aber sehr ähnlich, so daß man diese Fälle zum Vergleich anführen kann.

Es hat also den Anschein, daß bei rektaler Gabe eine schnellere Resorption stattfindet, als bei oraler Verabreichung. Dieses wird von den Autoren auf die große resorbierende Fläche des Darmes zurückgeführt. Auch erwägen sie, daß die in den unteren Teilen des Rektum aufgenommenen Giftmengen unter Umgehung des Leberkreislaufes der primären Entgiftung in der Leber entgehen.

Außerdem weicht die Symptomatik unseres Falles dadurch von den bisher beobachteten ab, daß einmal die Pupillen sehr weit waren und schwach reagierten. Das beschreibt nur Hansen, während v. Knorre enge und reaktionslose Pupillen sah. Zum anderen waren die Sehnenreflexe bei unserem Pat. gesteigert; es kam sehr schnell zu klonischen Krämpfen. In der Mehrzahl der bekanntgegebenen Fälle wurden dagegen schlaffe Lähmungen mit aufgehobenen Reflexen beobachtet.

Über die letale Dosis beim Kinde kann an Hand unseres Falles nichts Sicheres ausgesagt werden. Ob Unterschiede in der Empfindlichkeit zwischen

Kind und Erwachsenen bestehen, geht aus der Literatur nicht hervor. Bezieht man die zugeführte Giftmenge auf das Körpergewicht und läßt die Verschiedenheit der Applikation — bei uns rektal, bei Erwachsenen oral — außer Betracht, kommt man bei Erwachsenen auf 1,5 ccm pro kg, beim Kinde auf 1,1 ccm pro kg. Diese Mengen rufen schwere Vergiftungserscheinungen hervor. Daraus könnte gefolgert werden, daß beim Kinde vielleicht eine größere Giftempfindlichkeit vorliegt. Berücksichtigt man aber, daß die Resorption durch den Darm in kürzerer Zeit größere Mengen Gift in den Körper bringt und daß möglicherweise das vom Rektum aufgenommene Glykol nicht der primären Leberentgiftung unterliegt (*Kopf und Löser*), so möchte man meinen, daß die Empfindlichkeit gegenüber Äthylenglykol beim Kind und Erwachsenen gleich ist.

Welche Konsequenzen müssen nun aus unserer Beobachtung gezogen werden:

1. Äthylenglykol ist als Glycerinersatz in der Arzneimittelherstellung völlig abzulehnen. Auch zur Zubereitung von Kosmetika, Salben und Schüttelmixturen birgt die Verwendung Gefahren in sich, da bei längerer Anwendung auch von relativ kleinen Mengen schwere Schäden entstehen können. Ebenso ist die Verwendung in Backaromen, Likör- und Limonaden-essenzen zu unterlassen. Fütterungsversuche an Ratten und Mäusen ergaben nämlich, auch bei Zufuhr kleiner Mengen, Dystrophien und Todesfälle, wobei Äthylenglykol im Vergleich zu verwandten Glykolen die stärkste Toxizität aufwies (*P. Hanzlik* und Mitarbeiter). Diesen Forderungen ist in der Lebensmittelgesetzgebung verschiedener Länder bereits Sorge getragen (*O. F. W. Meyer*). Nach einem Erlass des R.M.d.I. vom 10. 8. 1942 ist die Verwendung von Glykol und Glykolverbindungen im Lebensmittelverkehr in Deutschland verboten.

2. Es ist wieder einmal darauf hinzuweisen, daß Arzneimittel in Hausapotheken nicht über lange Zeit aufgehoben werden dürfen, sondern in gewissen Abständen vernichtet werden müssen. Außerdem sollten gefährliche Substanzen oder Ersatzstoffe von offiziellen Arzneimitteln von der Bevölkerung nicht in Behältnissen aufbewahrt werden, auf denen alte Arzneibeschriftungen angebracht sind. Beides kann zu Katastrophen führen, wie aus obiger Schilderung hervorgeht.

Zusammenfassung.

Es wird über eine Äthylenglykolvergiftung bei einem 2½-jährigen Kinde nach rektaler Applikation berichtet. Es wird gezeigt, daß der Verlauf nicht unter dem bisher gewohnten Bilde einer Niereninsuffizienz, sondern ohne Nierenerscheinungen nur mit zentralnervösen Symptomen erfolgte.

Diese Verschiedenheit der Erscheinungsbilder wird an Hand der in der Literatur niedergelegten Erkenntnisse über Abbau und Ausscheidung des Glykol zu erklären versucht.

Es wird abschließend ein Verbot der Verwendung von Äthylenglykol als Glycerinersatz bei der Herstellung von Arzneimitteln, Kosmetika und Lebensmitteln als notwendig dargetan.

Literatur.

Bornmann: Die Pharmazie 5, 423 (1950). — Doerr, W. u. Mitarb.: Klin. Wschr. 24/25, 749 (1947). — Dotzauer: Dtsch. med. Wschr. 73, 22 (1948). — Führer: Medizinische Toxikologie (1947). — Hansen: Slg. Vergift.fälle Band 1 (1930). — Hanzlik, P. J. u. Mitarb.: Ref.Kongr.Zbl. inn. Med. 119, 377 (1949). — v. Knorre: Slg. Vergift.fälle 13 (1943). — Kopf, R. u. Löser, A.: Dtsch. Med. Wschr. 73, 49 (1948). — Meyer, O. F. W.: Die Pharmazie 2, 428 (1947). — Pohl: Arch. exper. Path. 37, 419 (1896). — Pons, C. A. u. Custer, R. P.: Ref. Klin. Wschr. 24/25, 185 (1946/47). — Reif: Die Pharmazie 5, 276 (1950).

Dr. Friedrich-Wilb. Wedemeyer,
Hildesheim, St. Bernwardskrankenhaus, Kinderabteilung.

A. 993.

Aus der Medizinischen Abteilung der Großpoliklinik Ost, Leipzig
(Chefarzt Prof. Dr. med. Ch. J. Keller).

Über ein myasthenisches Bild im Gefolge der Anwendung von Thyglykolsäurederivaten in der Haarpflege (Kaltdauerwelle).

Von

ERICH BARTH.

(Eingegangen am 12. Oktober 1951.)

Nachdem die heiße Dauerwelle durch Herauslösen von Fetten und Wachsen Sprödewerden des Haares und Austrocknung bewirkt, hatte man erstmalig in Amerika Versuche durchgeführt, die zur Entwicklung der Kaltwelle (KW) führten. In Amerika sind KW heute nach Friederich und Fröb 75 % sämtlicher Dauerwellen. Das Verfahren kam dann über England und Frankreich nach dem letzten Kriege auch zu uns und nimmt seitdem einen hohen Prozentsatz der Dauerwellen auch bei uns in Deutschland ein. Neben vielen amerikanischen Autoren, die zum Teil in großen Sammelarbeiten die Unschädlichkeit der KW betonen, gibt es in der Weltliteratur mehrere Arbeiten, die über Schädigung am Haar und am Haarboden berichten. Darüber hinaus beschrieb Cotter einen Fall mit Abmagerung, gastrointestinalen Beschwerden und Nervosität sowie Nykturie, positiver Flockungsreaktion im Liquor und hämatologisch Verminderung der Erythrocyten, Leukocyten und des Hämoglobins.

Hariri sah bei ähnlichen Blutbildveränderungen Schädigungen der Kopfhaut, des Haares und der Gesichtshaut, auch psychische Zeichen und Bewußtseinstörung. Er betont, daß die Häufigkeit der Kaltwellung die Gefahr zu toxischen Reaktionen ebenso wie eine vorherige intensive Kopfwäsche steigere.

Schließlich beschrieben bereits 1941 Bunce, Parker und Lewis einen Todesfall nach KW unter dem Bilde einer Schwefelwasserstoff-Vergiftung.

In der deutschen Literatur sind meines Wissens Schädigungen noch nicht beschrieben, im Gegenteil konnte *Friederich* mit *Schaedel* bei serienweisen Epicutanproben keine Schädigungen feststellen. Nur *Ellerbrock* schreibt: „Nicht gründlich gereinigte Thioglykolsäure bildet durch ihren Gehalt an Sulfiden, aus denen Schwefelwasserstoff abgespalten werden kann, in engen Räumen außer der Geruchsbelästigung noch eine weitere Gesundheitsgefährdung durch evtl. resorptive Störungen, die über die Gefährdung von Haut und Haaren hinausgeht.“ Um eine solche scheint es sich bei unserer Patientin gehandelt zu haben.

Die Technik der KW ist nach *Friederich* und *Schaedel* im allgemeinen folgende:

Alkalifrei gewaschenes Haar wird in 8%iger Ammonium-Thioglykolat-Lösung von p_H 9,5 für eine Minute eingelegt, wobei durch das organische Reduktionsmittel — es kann auch Aethyl-Mercaptan verwendet werden — eine Reduktion der Disulfidbrücken in den Eiweißketten zu freien SH-Gruppen eintritt. Dadurch werden die Eiweißketten gegeneinander beweglich, so daß nun das Haar auf einen Holzwickler spannungslos aufgerollt werden kann. Nach einer Einwirkungsdauer von etwa 6—10 Minuten bei etwa 35 Grad wird das Haar auf dem Holzwickler in fließendem Wasser abgespült und nunmehr durch oxydativen Wiederaufbau mit 0,6%iger Wasserstoffsuperoxyd-Lösung bei p_H 5 etwa 5 Minuten lang durchtränkt. Dadurch werden die Ketten an anderen Stellen fixiert. Darauf wird durch Nachspülen mit Essigsäurelösung ein Haarglanz erreicht. — Damit ist die Schädigungsmöglichkeit des Haarbodens und die Gefahr etwaiger Vergiftungserscheinungen durch Resorption von Schwefelwasserstoff gegeben.

Unsere 36jährige Patientin H. Th. hatte als Kind mehrere Lungenentzündungen durchgemacht, 1946 Recidiv mit Pleuritis exsud. rechts, die mit Schwarte ausheilte. Sonst ist die Patientin nie ernstlich krank gewesen, sie ist Mutter von 10 gesunden Kindern. Allergische Erkrankungen, Erbkrankheiten oder Nervenkrankheiten sind sowohl bei ihr als auch in ihrer Familie unbekannt.

Die Patientin hatte sich am 9. 3. 1951 bei ihrem Friseur eine KW mit einem handelsüblichen Kaltwellenmittel machen lassen, das nach Angaben der Herstellerfirma aus einem Derivat der Thioglykolsäure und anderen Zusätzen besteht. — Brennen auf der Kopfhaut trat unmittelbar nach der Kaltwellung zunächst nicht auf, obwohl der KW eine intensive Kopfwäsche vorausgegangen war. Am nächsten Morgen bemerkte die Patientin eine etwa fünfmarkstückgroße stark brennende Stelle knapp unterhalb des Haaransatzes, die bei gerötetem Hof mit einem weißlichen Ätzschorf überdeckt gewesen sei. Dieser stieß sich im Laufe der nächsten 3 Wochen ab und bei Behandlung mit Heilsalben schloß sich die Ätzwunde innerhalb der nächsten 2 Wochen.

Am Abend des ersten Tages nach der KW bemerkte die Patientin ein zunehmendes Anschwellen der Halsdrüsen sowie der Drüsenkette am Kopfnickerrand. Im Laufe der nächsten Tage schollen diese weiter sowie die Achsel- und Leistendrüsen beiderseits fast bis auf Walnußgröße an. Bei lauwarmen Umschlägen gingen innerhalb der nächsten 3 Wochen allmählich die Drüsenschwellungen zurück und auch die Schmerzempfindlichkeit nahm allmählich ab. Am 4. Tage nach der KW kamen dann auch drückende Schmer-

zen unter dem linken Rippenbogen hinzu. Während des allmählichen Abklingens der Drüsenreaktion setzte, etwa $2\frac{1}{2}$ Wochen nach der KW, eine zunehmende Kraftlosigkeit der gesamten Muskulatur unter Bevorzugung der Handbeuger und Fußheber ein. — In diesem Zustand sah ich die Patientin am 2. April 1951 erstmalig, wobei mir noch kleine Leistendrüsen und etwas vergrößerte, jetzt kaum noch druckschmerzhaft Halsdrüsen beiderseits auffielen. Die Milz war zwar nicht tastbar, wohl aber perkussorisch deutlich vergrößert. Die grobe Kraft war zu diesem Zeitpunkt noch nicht auffällig eingeschränkt. Das Blutbild zeigte bei 79 % Hgb. 3,99 Mill. Ery. und 3400 Leuko. Im Diff. Blutbild fielen 6 % Eosinophile und eine relative Lymphocytose von 39 % auf. Die BSR war mit 20/50 beschleunigt. Nach fachärztlicher Beratung wurde die Patientin ihrem behandelnden Arzt zurücküberwiesen.

Bald darnach wurde die Kraftlosigkeit, die gewöhnlich $\frac{1}{2}$ —1 Stunde nach dem morgendlichen Aufstehen eintrat, so stark, daß uns die Patientin erneut überwiesen wurde. Dabei trat ein dumpfer Schmerz der in Anspruch genommenen Muskulatur nach etwa einstündigem Arbeiten im Haushalt auf, der so lange anhielt, bis sich die Patientin legen konnte. So sahen wir die Patientin am 7. 5., also wieder 5 Wochen später, erneut, wobei sie nunmehr ein deutlich myasthenisches Bild zeigte, während die Drüsenreaktion völlig abgeklungen war und die Milz auch nicht mehr perkussorisch vergrößert gefunden wurde. Bei Unfähigkeit zum kräftigen Faustschluß bewegte sich Frau Th. nur mit Anstrengung in gebückter Haltung mit schleifenden Schritten vorwärts und konnte sich kaum aus der Horizontalen ohne Zuhilfenahme der Arme wieder aufrichten. Es wurde eine Prüfung der elektrischen Erregbarkeit vorgenommen, wobei die faradische Erregbarkeit beiderseits direkt und indirekt herabgesetzt war. Die galvanische Erregbarkeit war indirekt am rechten Medianus mit 4,2, am linken mit 3,8 mA, die direkte am Bizeps rechts mit 4,6, links mit 4,2 mA, also beiderseits in allen Werten deutlich herabgesetzt. Eine komplette myasthenische Ermüdungsreaktion bis zum Aufhören der Muskelkontraktionen konnte zwar nicht erreicht werden, doch wurden diese im Laufe der Reizung immer schwächer. Kniebeugen zu machen, war der Patientin nicht möglich. Neurologische Ausfälle bestanden nicht.

Um ex juvantibus die Diagnose zu stützen, wurden 0,2 ccm Prostigmin forte, d. h. der 2,5%igen Injektionslösung, gegeben. Unmittelbar darnach war der Faustschluß ein kräftiger, und die Patientin war in der Lage, einige Kniebeugen auszuführen. Im weiteren Verlauf der Behandlung erhielt die Patientin noch viermal im Abstand von je 3 Tagen 0,3 ccm Prostigmin-forte, wobei sich die Kraftlosigkeit von Injektion zu Injektion bei sonst eingehaltener Bettruhe besserte. Am 30. 5., also 23 Tage nach Beginn der Prostigmin-Behandlung, wurde die Patientin erneut untersucht, wobei die grobe Kraft wieder völlig normal war. Auch die faradische Erregbarkeit fiel nunmehr völlig normal aus und die galvanische war mit 2,1 mA bei direkter Reizung am rechten und 1,9 mA am linken Bizeps zum normalen Wert zurückgegangen. Es ließ sich nicht die geringste myasthenische Reaktion mehr auslösen. Auch bei Nachuntersuchung am 29. 8. konnte wiederum keinerlei pathologischer Befund erhoben werden.

Es muß also angenommen werden, daß es nach typisch toxischem Bild mit starker Drüsenreaktion und Milzvergrößerung in Folge resorptiver Schwefelwasserstoff-Vergiftung nach KW zu einer Myasthenie kommen kann. Gefördert wurde dieses Bild ohne Zweifel durch eine der KW vorangegangene intensive Kopfwäsche. Ex juvantibus wird die Diagnose durch den Erfolg einer Prostigmin-forte-Behandlung gesichert.

Weder bei Fühner noch in Bergmanns Handbuch der inneren Medizin, in dem sonst an Ursachen für myasthenische Bilder Thymome, Schwangerschaft, Überanstrengungsschäden und Infektionskrankheiten, insbesondere Diphtherie, angegeben sind, findet sich ein Hinweis für die Möglichkeit der Entstehung myasthenischer Bilder im Gefolge von Schwefelwasserstoff-Vergiftungen. Auch die gesamte ausländische Literatur über Schädigungen nach KW zeigt keinen diesbezüglichen Hinweis.

Literatur.

Bergmann-Stachelin: Handbuch der inneren Medizin V. Band, 1. Teil, S. 785, Springer, Berlin 1939. — Brunce, Parker und Lewis: J. amer. méd. Assoc. 116, 1515, (19141.) — Cotter, L. H.: J. amer. méd. Assoc. 131, 502 (1946). — Ellerbrock, U.: Hautarzt 1, 305, (1950). — Friederich und Fröb: D. Med. Rsch. 3, 844 (1949) Fühner: Med. Toxikologie, Thieme, Leipzig, 1947. — Hariri, A.: Arch. mal. prof. 10, 56, (1949).

Dr. med. Erich Barth, Leipzig, Krankenhaus St. Georg,

Nach einem vor der Med.-wissenschaftlichen Gesellschaft an der Universität Leipzig am 8. 5. 1951 gehaltenen Referat mit Krankenvorstellung

A. 994.

Aus der I. Medizinischen Universitäts-Klinik, Frankfurt a. M.
(Komm. Direktor: Prof. Dr. W. H. Hanss).

Ein Beitrag zur peroralen Chloroform-Vergiftung.

Von

WOLFRAM KEUP und HEINZ LOSSE.

(Eingegangen am 10. Mai 1951.)

Der im Folgenden beschriebene Fall überlebte die Einnahme von 100 g Chloroform per os. Die in der Literatur vorzufindenden Vergiftungsfälle sind fast alle älteren Datums, wohl hauptsächlich darum, weil bei der leichten Zugänglichkeit von Schlafmitteln Chloroform als Mittel zum Suicid selten geworden ist. Die Fälle, in denen Chloroform durch Verwechslung von Flaschen getrunken wurde, sind extrem selten (Thomayer). Ebenfalls selten sind gewerbliche Vergiftungen (Rambousek; Engelhardt). Seitdem Chloroform in der Narkose weitgehend durch Äther und neuere Narkotika ersetzt worden ist, haben auch die Spättodesfälle nach Narkosen (Billroth; Hüter; Schuppert u. v. a.) erheblich abgenommen. Über die verträgliche perorale Dosis sind die Ansichten in der Literatur geteilt.

Falck gibt als maximale Einzelgabe 0,5—2,0 g, als Tageshöchstgabe 7,5 g an. In Analogie zum Tetrachlorkohlenstoff hält *Eichholtz* 2,5 g für absolut schadlos. Die Dosis letalis dürfte kaum festzulegen sein, sie unterliegt beträchtlichen individuellen Schwankungen. *Lewin* gibt eine Schwankebreite von unter 1 g bis über 60 g an. In der Narkose sind in einzelnen Fällen erheblich größere Mengen verbraucht worden. „Es gibt Menschen, die in ihrem refraktären Verhalten auch 200 g ohne Narkose vertragen“, berichtet *Lewin* (vgl. auch *Früh*). Freilich tritt bei der Aufnahme durch Inhalation ein unberechenbarer Verlust durch Verdampfung ein. *Kionka* hält eine peroral eingenommene Menge von 30—50 g für tödlich und gibt zu bedenken, daß die Konzentration des aufgenommenen Chloroforms eine Rolle spielt. *Reuss* sah nach Verschlucken von 50—60 g Chloroform den Tod eintreten, *Hoffmann* bei einem blinden jungen Mädchen bei 35—40 g. Ein Potator, von dem *Mygge* berichtet, starb am 5. Tag nach Verschlucken von 40 g Chloroform an einer Pneumonie. *Taylor* hat nach nur 15 g bei einer Frau den Tod eintreten sehen, bei einem 4jährigen Kind bereits nach 3 g. (Vgl. auch die Fälle von *Bridgmann*, *Dunlop*, *Eliot*, *Hammerstroem*, *Latta*, *Llewellyn*, *Roth*). Bei *Starkenstein*, *Rost* und *Pohl* findet man die Notiz, daß 50—70 g innerlich genommen, überlebt worden seien. In einem Fall von *v. Jakesch* wurden 40 g, in einem von *Marfan* 60 g überlebt. *Oliver* berichtet über einen Fall, der nach innerlicher Aufnahme von 99 g wieder genas. *Hofmann* erwähnt einen Fall von *Tardieu*, der das Trinken von 2 Unzen Chloroform nach vierzehntägigem Krankenlager überstand (1 Medizinal-Unze = 30 g). *Husemann* erwähnt, daß mit Hilfe der Magenausheberung „die Lebensrettung selbst nach kolossalen Dosen (60—120 g) gelingen kann“. Er dürfte sich dabei auf einen Fall stützen, den der *Tardieu* und *Roussin* folgendermaßen zitieren: „*Taylor* gedenkt selbst eines ihm von *Jackson* in Sheffield mitgeteilten Falles, wo ein Mann 120 g flüssiges Chloroform verschluckt hatte, wonach allerdings recht heftige Symptome auftraten und der gleichwohl binnen 5 Tagen sich wieder in Genesung befand.“

Der von uns beobachtete Patient wurde wenige Stunden, nachdem er in suicidalen Absicht eine 100-g-Flasche Chloroform ausgetrunken hatte, in bewußtlosem Zustand aufgenommen. Im Erbrochenen wurde Chloroform nachgewiesen. Es handelte sich um einen Kaufmann, der früher als Vertreter einer pharmazeutischen Firma Chloroform in Händen gehabt hatte.

Mit Hilfe zentraler und cardialer Analeptica wurde der Patient binnen kurzer Zeit ansprechbar; die zurückbleibende starke Somnolenz verschwand erst allmählich im Laufe der kommenden Tage.

Im Vordergrund des Krankheitsbildes stand die Störung der Leber und des Intestinaltraktes. Tab. 1 zeigt den Verlauf der Leberveränderungen: Bereits am 1. Tag trat Icterus auf, am 2. Tag war das Serum-Bilirubin auf 2,45 mg % angestiegen. Bilirubin i. Harn +, Urobilinogen (+), Urobilin Φ . Icterus, Urobilinurie und Bilirubinurie (*Morrisson*) sind als Ausdruck der Leberschädigung leichter verständlich als durch die gleichzeitig bestehende Erythrocytenschädigung und evtl. Hämolyse durch Chloroform,

wie es noch *Kionka* annahm. Die Leber war weich, sehr druckschmerzhaft und stand 3 ccm unter dem RB. In den im „Eiweiß-Status“ (*Keup*) zusammengefaßten Eiweißlabilitätsreaktionen war von Anfang an die Cephalin-Cholesterin-Reaktion stark positiv. Sie wird nach den Untersuchungen von *Neeße* u. *Reinhold* und *Keup* in der Regel als erste der Reaktionen positiv. Auch die Cadmiumsulfat-Reaktion war hier frühzeitig positiv, es bestand jedoch 38,2° C Temperatur, so daß nach *Wuhrmann* u. *Wunderly* das Ergebnis an spezifischem Wert verliert. Die anderen Reaktionen waren zunächst negativ, erst in den nächsten Tagen wurde die

Tabelle 1

Tag nach Vergiftung	2.	3.	6.	9.	19.	41.	127.
Cephal. Chol. R. ...	+++ (+)	++++	+++	++	+	+	
Koll. Ror-R.	I	I	I	o	o	+	+
Thymol-Trbg.	+	(+)	Ø	+	++		
Thymol-Flckg.	kaum S.	kaum S.	min. S.	min. S.	kein S.	kein S.	
Weltm. KB.	5	7	7	4	4	7	
Takata-R.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	
Sublimatrbg.	> 3'	30"	17"	2' 15"	2' 45"	> 3'	
Formogel-R.	dnfl.	dnfl.	dnfl.	dnfl.	dnfl.	dnfl.	
Cadmiumsulf.-R.	+	+	++	+	++	++	
BSR.	4/7	1/2			4/7	2/5	
Bilirub./Ser. mg %/s. .	2.45		2.85	14. Tag : 0.65			
Bilirub./Harn.	+	+	+	(+)	Ø		

Sublimattrübung nach *Frimmer* und die Cadm. R. in stärkerem Maße, bei gleichzeitigem Rückgang der Körpertemperatur, positiv, das *Weltmannsche* Koagulationsband in der Modifikation nach *Frimberger* war schwach verlängert. Die sonst sehr leberempfindlichen Reaktionen mit Thymol nach *MacLagan* und Kolloidal-Rot nach *Ducci* blieben auffälligerweise während des gesamten Verlaufes negativ, trotz erheblicher Magen-Darm-Veränderungen ebenfalls die BSR. Von *Drill* u. *Jvy* bzw. *Rosenthal* u. *White* sind bei der Chloroformvergiftung pathologische Ergebnisse der Bromsulphaleinprobe, der Serumphosphatase und des Icterus-Index beschrieben worden. Unter energischer Lebertherapie (Traubenzucker, Methionin, Cortyron, Vitamin C und B-Komplex) besserte sich vom 5. Tage an die Cephalin-Cholesterin-R. und der Bilirubinspiegel im Blut, Bilirub./Harn wurde negativ, die Lebervergrößerung nahm ab. Die Galaktoseprobe war am 8. Tag mit 5,27 g Ausscheidung noch deutlich positiv. Auch die Cadm. R. und die Sublimattrübungszeit hatten erst am 9. Tag ihr Maximum erreicht. Dennoch war mit dem 6. Tag die entscheidende Wendung erreicht. Schon im Eiweiß-Status vom 19. Tag war keinerlei Veränderung im hepatalen Sinn mehr wahrnehmbar.

Die kritische Zeit solcher Vergiftungsfälle ist offenbar der 1.—2. Tag nach der Vergiftung mit Tod an den akuten Vergiftungssymptomen und der 4.—5. Tag mit Tod an Spätschäden (*Herb, Nothnagel*). *Heubner* berichtet, daß durch bestimmte Dosen Chloroform bei Hund oder Ratte innerhalb von 3 Tagen der Tod im Bild der akuten gelben Leberatrophie eintritt oder in weiteren 3 Tagen völlige Restitution zu beobachten ist. Der erste in der Literatur beschriebene Fall einer Chloroform-Spätschädigung (*Casper*) starb am 9. Tag nach einer Amputation in Chloroformnarkose an „Gehirnaffektion“. Als Ursache von Spättodesfällen dachte *Fühner* an im Körper entstehende Oxydationsprodukte, besonders das Phosgen. Die von *Reuss* beobachtete Frau starb 27 Stunden nach Verschlucken des Chloroforms. Nach Tierversuchen von *Loeffler* tritt sofort nach Chloroforminjektion ein peristatischer Zustand der Lebergefäße ein, den er durch nervösen Reflex erklärt. Alle späteren degenerativen Parenchymveränderungen werden als sekundär betrachtet. (Vgl. auch *Siegmund*.) *Risi* fand biopisch Degenerationen in vielen Organen, hauptsächlich jedoch in Leber, Hirn, Nebennieren, Medulla, Nieren, Herz, weniger in Pankreas und Intestinaltrakt. *Mertens, Herter u. Williams, Iwata u. Inui* konnten durch subcut. Injektion von Chloroform im Tierversuch Leberveränderungen vom Typ der Laennecschen Cirrhose erzeugen. Während *Opie* eine Begünstigung des Vorganges durch Infekte mit Neigung zur akuten gelben Leberatrophie sah, fand *Ferris* keinen deutlichen Einfluß einer begleitenden syphilitischen Infektion. *Whipple u. Sperry* beobachteten, daß im Tierversuch Leberschädigungen mit selbst ausgedehnten Nekrosen regeneriert werden können.

Vom 2.—4. Tag nach der Vergiftung traten deutliche Nieren-Symptome auf, Schmerzen in beiden Nierenlagern, im Sediment vereinzelte Erythrocyten, massenhaft granulierte Zylinder, nur Spuren von Eiweiß, passagäre Rest-N-Erhöhung auf 70 mg %, die freilich auch auf den tiefgreifenden akuten Leberschaden direkt mit Residual-N-Erhöhung zurückgeführt werden kann (vgl. *Nonnenbruch*). Es besteht keine nennenswerte Blutdruck-erhöhung und normale Diurese. Da jedoch Chloroform in der Regel eine Erniedrigung des Blutdrucks bewirkt (*Flury u. Zangger, Holtz*), sind die Werte nicht sicher zu beurteilen. Später waren keine Störungen mehr nachweisbar. Ob es sich um eine sogenannte „Lower-Nephron-Nephrosis“ (vgl. *Dausset*) handelte, wie sie bei Vergiftungen mit Tetrachlorkohlenstoff beobachtet worden ist (*Losse*), oder ob es eine Mitstörung hepatogener Natur der Nierenfunktion im Sinne des hepatorenalen Syndroms von *Nonnenbruch* war, ist nicht zu entscheiden. Man muß in erster Linie wohl an eine einfache toxische Schädigung der Niere durch Chloroform denken, deren morphologisches Substrat, fettige Degeneration, besonders der tubuli contorti (eingehende Literatur bei *Teschendorf*), seit langem bekannt ist. Schließlich kann man auch an Nierenstörungen als Folge der Überschwemmung mit Abbauprodukten aus dem erheblich verätzten Darmtrakt, die durch vorübergehende Insuffizienz der Leber ungenügend entgiftet wurden, denken. Nach *Marshall u. Rowntree* gehört eine Vermehrung des Nicht-Eiweiß-N, des Harnstoffs und der freien Aminosäuren durchaus zum Bild

der Chloroformvergiftung. *Rigler* u. *Ringel* sahen in ihren Rattenversuchen die Stickstoffausscheidung unter Chloroform stark ansteigen, als Ausdruck einer negativen Stickstoffbilanz. Auch die Zylindrurie und die Albuminurie sind übliche Symptome. *Kappis* gibt an, daß sie in 4—7% aller Chloroformnarkosen zu finden seien. Die Alkaleszenz des Blutes scheint nach Chloroformgaben nach Versuchen von *Peiper* u. *Behring* zu sinken.

Magen-Darmtrakt: Der Patient äußerte kolikartige Schmerzen, anfänglich im Oberbauch, später über das ganze Abdomen verbreitet, es bestand Diarrhoe mit erheblichem Wasserverlust, der durch Kochsalzinfusionen ausgeglichen wurde. Peristaltiksteigerung und Exsudation sind als Folge der Darmverätzung aufzufassen. Die Chloroformnarkose führt an sich nach Hundeversuchen von *Oettel* zu totaler Darmlähmung, jedoch nur für die Zeit ihrer Dauer. Die Verätzung durch das aufgenommene Chloroform war erheblich. Die am ersten Tag bei unserem Patienten beobachtete Leukocytose von 15 800 kann vielleicht teilweise darauf zurückgeführt werden. Ihre sehr kurze Dauer macht es jedoch wahrscheinlicher, daß es sich um eine narkotische Leukocytose handelte, wie sie von *Perucci* bei der Chloroformnarkose gefunden und von *Seyderhelm* u. *Homann* tierexperimentell bestätigt wurde, in Widerlegung der Ansicht einer eintretenden Leukopenie von *Gehring* u. *Ostertag*.

Im Eiweiß-Status prägte sich ein deutlicher exsudativ-entzündlicher Veränderungstyp aus, nachdem die hepatalen Zeichen abgeklungen waren. Darauf ist die verzögerte Normalisierung der Sublimattrübungszeit und besonders die nachläufige Cadmiumreaktion zurückzuführen, die sich uns gegen entzündliche Veränderungen als besonders empfindlich erwiesen hat. Der späte Gipfel ihres Verlaufes ist nicht leberbedingt, wie aus den anderen Eiweißreaktionen aber auch der Galaktose- und Testacidprobe hervorging. Die auffällig niedrige BSR. wird vielleicht teilweise durch das relativ niedrige Gesamtglobulin bei unverändertem Albumin erklärt. Die Werte nach *Howe* waren: Ges. Serum-Eiw. 5,89, Albumin 4,26, Globulin 1,63 %. Eine direkte Chloroformwirkung ist schon wegen der anhaltend niedrigen Werte unwahrscheinlich. Man wird in diesem Zusammenhang jedoch an die niedrigen Werte der Vagotoniker erinnert, deren Dämpfungsmechanismus noch ungeklärt ist. Die Globulinverminderung zeigte sich auch in einem allgemein niedrigen Verlauf der Trübungskurve bei der fraktionierten Ammoniumsulfatfällung nach *Schmitz* u. *Wulkow*. Im β —, evtl. noch im α — Globulin-Bereich (vgl. *Hartmann, Keup*) zeigt die Kurve nur relative Vermehrung an, das Albumin ist nur scheinbar durch Globulinmangel vermindert, da es sich um eine Summenkurve handelt. In der papierelektrophoretischen Untersuchung fanden wir eine relative β — Globulinämie bestätigt. Die Untersuchungen stammten aus demselben Serum wie der erste Eiweiß-Status, also vom 3. Tag.

Der Patient hatte bereits am 1. Tag deutliche Blutungsneigung. Es wurden teilweise massiv blutige Stühle entleert, an den Infusionsstellen traten flächige Sugillationen auf; es mußte Blut transfundiert werden. Die

beobachteten niedrigen *Prothrombinwerte**) (Tab. 2) führten wir zunächst auf den bestehenden Leberparenchym-Schaden zurück. Das prompte Pro-

Tabelle 2

Tag nach der Vergiftung	Vit. K-Gaben in mg/Tag		Prothrombin in % der Norm
	per os	parent.	
3., 4., 5.	—	10	65 ± 10
6.	—	20	
7., 8.	—	20	
10.	—	20	10 ± 2
12., 13.	—	20	52 ± 12
14.	—	20	
20.	—	—	2 ± 1
21., 22.	20	20	90 ± 12
23.	20	20	
24.	20	20	
28.	—	—	58 ± 12
34.	—	—	56 ± 12
35., 36.	60	—	31 ± 6
37.	60	—	
38., 39., 40., 41.	60	—	
43.	—	—	2 ± 1
44., 45., 46., 47., 48.	—	30	92 ± 12
49.	—	30	
50., 51., 52., 53.	—	30	
54.	—	—	31 ± 6
55.	—	30	
56. bis 62.	—	30	
63.	—	30	110 ± 12

thrombinanstiegen nach parenteralen Vit. K-Gaben, so nach dem 10. und 20. Tag, machte nach *Koller* diese Ursache unwahrscheinlich. Die Thrombocytenzahl war nur wenig vermindert, Blutungs- und Gerinnungszeit unbeeinträchtigt. Die *melaena vera*-artigen Stühle ließen an eine Alteration der Vit. K-synthetisierenden Bakterienflora des Darmes denken, es ließ sich jedoch kulturell reichlich *Bact. coli anindolicum* nachweisen.

Später sahen wir unter reichlichen peroralen Vit. K-Gaben ein Absinken des Prothrombinspiegels bis auf 2 %. Unter parenteral appliziertem Vit. K stieg danach das Prothrombin rasch auf 92 %. Wie am 10. Tag so hatte auch am 20./21. Tag ein Absetzen der Medikation rasches Absinken des Prothrombinspiegels zur Folge. Nach der Entlassung des Patienten veranlaßten wir Fortführung der Medikation, die erst langsam abgebaut wurde. Bei der Kontrolluntersuchung am 127. Tag nach der Vergiftung fanden sich ohne Vit. K-Gaben normale Prothrombinwerte. Alle exsudativ-entzündlichen

*) Für die Prothrombinbestimmungen danken wir Herrn Dr. *Hoene* vom Paul-Ehrlich-Institut, Frankfurt a. M.

Erscheinungen von seiten des Darmtraktes, einschließlich der röntgenologischen, waren verschwunden, auch die Cadmium-R. war normal.

Die Erklärung dieses mit der Sicherheit eines Experimentes nur nach parenteralen Vit. K-Gaben auszulösenden Prothrombinanstiegs, während orale Gaben versagten, ist unserer Ansicht nach nur möglich durch die Annahme einer Resorptionsstörung. Da das Vit. K zu den lipidlöslichen Vitaminen gehört, müßte eine Fettresorptionsstörung angenommen werden, der Patient nahm aber in der Beobachtungszeit 2 kg an Körpergewicht zu, die anfängliche Wasserzunahme nach diarrhoeischem Wasserverlust nicht gerechnet. Man kann eine allgemeine Fettresorptionsstörung schon deshalb mit großer Wahrscheinlichkeit ablehnen, denn es ist unwahrscheinlich, daß der Gewichtszuwachs allein aus zugeführtem Kohlehydrat und Eiweiß, auch bei ausgiebigem intermediärem Umbau zu Fett, stammt. Es bleibt also nur anzunehmen, daß das Chloroform lokal im Darmtrakt zu einer tiefgreifenden Veränderung, vielleicht an den lipidlösenden Anteilen der Zellmembran, geführt hatte. Vielleicht bleibt noch an die Möglichkeit zu denken, daß das Chloroform zu Veränderungen im Gleichgewicht der Darmflora mit Überwiegen der Vit. K-spaltenden Bakterien geführt hatte.

Die Ätzwirkung des Chloroforms auf die Haut unter Schmerz, Rötung und evtl. Blasenbildung ist seit langem bekannt. Gleichsinnig nur stärker ist die Wirkung auf die Schleimhäute (vgl. *Sollmann*). *Tröndle* fand die Salzaufnahme durch Zellen im Experiment unter Einwirkung von Chloralhydrat bzw. Äther völlig sistieren; für Chloroform kann man analoge Verhältnisse erwarten. Nach Untersuchungen von *Osterhout* wird durch Chloroform die elektrische Leitfähigkeit von Laminaria in Meerwasser schon rein physikochemisch reversibel herabgesetzt. *Ebbecke* fand den elektrischen Hautwiderstand nach lokaler Chloroformeinwirkung erhöht. In einem gewissen Gegensatz zu diesen Versuchen stehen die Ergebnisse von *Winternitz*, der nach Chloroformeinwirkung auf die Kaninchenhaut rasche Strychnin-Resorption sowohl aus chloroformiger Lösung als auch aus wässriger Lösung von Strychnin. nitric. beobachtete, was besonders verwundert, wenn man die schlechte Wasserlöslichkeit des Chloroforms bedenkt. Die Rhodanpermeabilität der Froschhaut wird nach *Gerstner* durch mittlere Chloroformkonzentrationen vermindert, durch höhere erheblich gesteigert. Salzionen-Resorption und elektrische Leitfähigkeit stehen in engen Wechselbeziehungen (vgl. *Höber*) und berühren eine Reihe noch weitgehend ungeklärter Fragen. Eine Änderung der Adsorptionsfähigkeit kommt hier kaum in Frage, denn nach *Fühner* verändert Chloroform die Oberflächenspannung des Wassers fast nicht. Der Charakter des Chloroforms als allgemeines Plasmagift, seine eiweißfällenden Eigenschaften (vgl. *Grönwall*) erklären ohne weiteres seine Ätzwirkung. Seine eiweißfällende Wirkung zusammen mit seiner schlechten Wasserlöslichkeit machen verständlich, daß es relativ schwer resorbiert wird. Die Verträglichkeit oft hoher Dosen peroral verabfolgten Chloroforms geht wahrscheinlich z. gr. T. darauf zurück.

Die eigentliche Ursache der gefundenen Resorptionsstörung für Vit. K kann noch nicht angegeben werden. Daß es sich dabei nicht um einen par-

enteralen Mechanismus handelt, geht aus der Brauchbarkeit des Prothrombinspiegels zur Beurteilung von Chloroform-Leberschädigungen in den Versuchen von *Tanturi* u. Mitarb. hervor. Interessant in diesem Zusammenhang ist die Entdeckung *Howells*, daß Chloroform in vitro gerinnungsfördernde und thrombinstabilisierende Eigenschaften besitzt. Nach *Bordet* bedarf auch antithrombinfreies Serum zur Thrombinbildung stets der Mitwirkung von Cytocym oder auch von Chloroform in Gegenwart von Calcium-Ionen. Der Fibrinogenspiegel war bei unserem Patienten während des Bestehens der Veränderungen bei mehrfachen Kontrollen mit 0,3 bis 0,38 g % normal; *Sollmann* berichtet vom Verschwinden des Fibrinogens aus dem Blut bei Chloroformvergiftung. Hämalytische Symptome (*Kionka*, *Apitz* u. *Kochmann*) waren nicht deutlich. Da die Resorptionsstörung zu einer Zeit auftrat, zu der die Leberfunktion und der normale Gallefluß längst wiederhergestellt waren und der Stuhl normale Färbung zeigte, ist an eine Störung der Aufnahme fettlöslicher Substanzen durch Gallemangel nicht zu denken. Man mußte immerhin bedenken, daß *Winogradow* das Sistieren des Galleflusses am Gallefistel-Hund weit vor dem Narkoseeintritt beobachten konnte, sich also dieser Mechanismus als weit empfindlicher erwies als die Hirnrinde. Auch die Gallensalz-Ausscheidung wird durch Chloroform gebremst (*Whipple* u. *Smith*).

Schon frühzeitig ist eine Neigung zu blutigen Stühlen und Bluterbrechen bei Chloroformvergiftungen beschrieben worden, so von *Husemann* und *Kunkel*. *Herb* fand autopsisch kleine hämorrhagische Foci im Gastrointestinaltrakt, am Mesenterium, in Pleura und Pericard. Schon 1912 hat *McCardie* einen „hämorrhagischen Typ“ der Chloroformvergiftung mit Lebernekrosen, Blutungen in Darm, Nieren und evtl. Nebennieren aufgestellt. Es erscheint uns wahrscheinlich, daß diesen Fällen ein ähnlicher Mechanismus der Vit. K-Resorptionsstörung zugrundegelegt hat.

Die Röntgenkontrolle bei der Nachuntersuchung deckte übrigens keine Strikturen am Darmtrakt auf, wie wir nach der erheblichen Verätzung gefürchtet hatten. Immerhin bleibt die Möglichkeit von Spätschäden dieser Art noch bestehen.

Zusammenfassung.

Es wird ein genesener Fall einer peroralen Vergiftung mit 100 g Chloroform beschrieben, der neben den üblichen Symptomen bestimmte Eiweißveränderungen und eine eigenartige Vit. K-Resorptionsstörung mit entsprechender Blutungsneigung aufwies. Deren Entstehungsmöglichkeiten werden diskutiert.

Literatur.

- Apitz* u. *Kochmann*: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 87, 226, (1920). — *Billroth*: Wien med. Wschr. 1868, H. 46, 742 u. H. 47—49. — *Bordet*: Arch. internat. Physiol. 31, 47, (1929). — *Bridgman*: Lancet II, (1897). — *Casper*: Carspers Wschr. 50, (1850). — *Dausset*: Arch. intern. Med. 85, 416, (1950). — *Drill* u. *Ivy*: zit. n. *Sollmann*. — *Ducci, J.*: Labor. a. clin. Med. 1947, 1273. — *Dunlop*: Edinburgh. Med. J. 1887, 523. — *Ebbecke*: Pflügers Arch. 190, 230, (1921). — *Eich-*

boltz: Lehrb. d. Pharmakologie, Springer 1947, S. 164. — *Eliot*: Med. Record 1885, 39. — *Engelhardt*: Slg. Vergift.fälle 4 C 10, 1, (1933). — *Falck*: zit. n. Hofmann. — *Ferris*: Arch. Pathol. 26, 1023, (1938). — *Flury u. Zangger*: Lehrb. d. Toxikologie, Berlin: Springer, 1928, S. 202. — *Frimberger*: Dtsch. med. Wschr. 74, 1023, (1949). — *Frimmer*: Med. Klin. 44, 144, (1949). — *Früh*: Arch. exper. Path. 95, 129, (1922). — *Fühner*: Biochem. Z. 115, 120 u. 235, (1921), 143, (1921). — *Fühner*: zit. n. Engelhardt. — *Gadamer*: Lehrb. d. chem. Toxikologie, Vandenhoeck u. Ruprecht, Göttingen 1909, S. 286. — *Gehring u. Ostertag*: zit. n. Seydherhelm u. Homann. — *Gerstner*: Arch. exper. Path. 193, 211, (1939). — *Grönwall*: Biochem. Z. 282, 85, (1935). — *Hammerstroem*: Hygiea Stockholm XLVII, 111; Practitioner 1, 130 (1888). — *Hartmann*: Dtsch. Arch. klin. Med. 196, 161, (1949). — *Herb*: (1911) zit. n. Sollmann. — *Herter u. Williams*: zit. n. Sollmann (1905). — *Heubner*: Ref. auf d. 15. Tagung d. Ges. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrkht. (1950), ref. Med. Welt 20, 293 (1951). — *Höber*: Physikal. Chem. d. Zellen u. d. Gewebe, Leipzig: Engelmann, 1922. — *Hofmann*: Lehrb. d. Gerichtl. Medizin, Wien u. Leipzig 1893, S. 682. — *Holtz*: Arch. exper. Path. 142, 139, (1929). — *Howell*: zit. n. Bordet. — *Husemann*: in Hdb. d. Therap. inn. Krankh., Bd. 2, 438 (1897), (v. Penzoldt u. Stintzing). — *Hüter*: Berlin klin. Wschr. 3, 303, (1866). — *Iwata u. Inui*: Tr. Socpath. jap. 30, 102 (1940). — v. *Jaksch*: zit. n. Kobert. — *Kappis*: Neue dtsh. Klinik 7, 732 (1931). — *Keup*: im Druck. — *Kionka*, Grundr. d. Toxikologie, Leipzig: Veit u. Co., 1901, S. 295, 445, 557. — *Kobert*: Lehrb. d. Intoxikationen, Stuttgart: Enke, 1906, S. 897. — *Koller u. Wuhrmann*: Klin. Wschr. 1058 (1939). — *Kunkel*, Hdb. d. Toxikologie, Jena: Fischer, 1899, S. 437. — *Latta*: New York Med. Rec. S. 375; zit. n. Lewin. — *Lehmann, Flury*: Toxikologie u. Hygiene der techn. Lösungsmittel, Berlin 1938, 107. — *Lewin*: Gifte u. Vergiftungen, Berlin: Stilke, 1929, S. 449. — *Linke*: Med. Klin. 44, 569 (1949). — *Llewellyn*: New York Med. Rec. XXVIII; zit. n. Lewin. — *Loeffler*: Virchows Arch. 269, 771 (1928). — *Losse*: Ärztl. Wschr. 5, 54 (1950). — *McCardie*: Birmingham med. Review 72, 157 (1912). — *MacLagan*: Brit. J. exper. Path. 25, 234 (1944). — *Marfean*: Mercredi med. Nr. 50 (1892). — *Marshall u. Rowntree*: (1915); zit. n. Sollmann. — *Mertens*: (1896); zit. n. Sollmann. — *Morrison*: Rev. Gastroenterol. 10, 171 (1943). — *Mygge*: Virchows Jahrb. 1, 424 (1881). — *Neefe u. Reinhold*: Gastroenterol. 7, 393 (1946). — *Nonnenbruch*, Vortrag Med. Ges. Frankfurt a. M. 13, 12 (1939). — *Nonnenbruch*: Klin. Wschr. 1942, 805, 815. — *Nothnagel*: Berlin. klin. Wschr. 1866, Nr. 4. — *Oettel*: Arch. exper. Path. 177, 317 (1935). — *Oliver*: Brit. med. J. 1882, 775. — *Osterhout*: zit. n. Höber. — *Opie*: (1910); zit. n. Sollmann. — *Peiper u. Behring*: zit. n. Thomas, Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 41, 1 (1898). — *Perucci*, Folia haemat. (Lpz.) 11, 322 (1910). — *Rambousek*: Gewerbliche Vergiftungen, Leipzig: Veit u. Co., 1911. — *Reuss*: Virchows Jahrb. 1, 456 (1880). — *Rigler u. Ringel*: Z. exper. Med. 37, 429 (1923). — *Risi*: Arch. intern. de Pharmacod. et de Therap. 61, 155 (1939). — *Rosenthal u. White*: zit. n. Sollmann. — *Roth*: Z. Med.beamte 1902, 273. — *Schuppert*: Dtsch. Z. Chir. 3, 569 (1872). — *Seydherhelm u. Homann*: Arch. exper. Path. 100, 322 (1923). — *Siegmund*, Ref. auf d. 15. Tagung d. Ges. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrkht., ref. Med. Welt 20, 293 (1951). — *Sollmann*: A Manuel of Pharmacology, Saunders 1949, S. 643. — *Starkenstern*, Rost u. Pohl: Toxikologie. — *Tanturi, Loncharich u. Banfi*: Surg. etc. 84, 477 (1947). — *Tardieu u. Roussin*: Die Vergiftungen in gerichtsärztl. und klin. Beziehung, dtsh. Ausg., Erlangen: Enke, 1868, S. 461. — *Taylor*: Die Gifte, dtsh. v. Seydeler; A man. of Med. Jurisprud., 9. Ausg. 1874. — *Teschendorf*, Arch. exper. Path. 90, 288 (1921). — *Thomayer*: Wien. med. Wschr. 1882, H. 39. — *Tröndle*: Biochem. Z. 112, 259 (1920). — *Whipple u. Smith*: J. of biol. Chem. 89, 727 (1930). — *Whipple u. Sperry*: (1909), zit. n. Sollmann. — *Winogradow*: Arch. exper. Path. 126, 17 (1927). — *Winternitz*: Arch. exper. Path. 28, 405 (1891). — *Wuhrmann u. Wunderly*: Die Bluteiweißkörper des Menschen, Basel: Schwabe, 1947.

Dr. med. Wolfram Keup, Dr. med. Heinz Losse,

1. Medizinische Universitäts-Klinik, Frankfurt a. M., Ludwig-Rehn-Straße 14.

Aus der Mediz. Klinik Jena (damaliger Direktor: Prof. Dr. Veil)
und der Medizin. Poliklinik München (Direktor: Prof. Dr. Seitz).

Morbus Addison und schwere Schädigung weiterer innersekretorischer Drüsen nach Germaninüberdosierung.*

Von

HEINRICH BERGSTERMANN.

Unter den Vergiftungen dürfen jene Fälle, die im Verlaufe therapeutischer Maßnahmen auftreten, ein ganz besonderes ärztliches Interesse beanspruchen. Steht doch das *Primum nil nocere* als Mahnwort am Anfang jeglicher therapeutischer Überlegung. Durch nichts vermag der Arzt sein Vertrauen so schnell und so vollständig zu erschüttern, als wenn im Verlaufe seiner therapeutischen Maßnahmen schwere körperliche Schäden auftreten oder gar der Tod eines Menschen die Folge ist. Der Arzt muß mit seinen Heilmitteln nicht nur hinsichtlich ihres kurativen Wertes eingehend vertraut sein, sondern sich auch genauestens über evtl. auftretende toxische Wirkungen im klaren sein. Diese sind oft vielfältig, und es dürfte gar nicht so selten sein, daß schwerste, durch Heilmittel hervorgerufene Schädigungen vom behandelnden Arzt nicht einmal als solche erkannt werden. Über einen derartigen Fall, bei dem im Gefolge einer Germaninbehandlung wegen einer Hauterkrankung eine multiple BlutdrüsenSchädigung unter dem klinischen Bild eines Morbus Addison auftrat, soll hier berichtet werden.

Bei einem 39jährigen Patienten wurde wegen einer seit Jahren bestehenden und den ganzen Körper befallenden nässenden und äußerst stark juckenden, ekzemähnlichen Hauterkrankung eine Germaninkur eingeleitet. Infolge Arztwechsel wurde die Germaninkur nach kurzer Unterbrechung wiederholt, so daß innerhalb von 2 Monaten etwa 19 g Germanin zur Anwendung kamen. Es trat zwar eine Besserung des Hautbefundes ein. Das Ekzem klang fast völlig ab und an Stelle der exsudativen Hautprozesse trat eine Umwandlung in eine chronisch trockene Form mit Verdickung des Coriums ein. Gegen Ende der Behandlung verschlechterte sich aber gleichzeitig das Allgemeinbefinden. Der Kranke verlor an Gewicht, klagte über Erbrechen und Appetitlosigkeit. Vor allem aber fiel eine bräunliche Verfärbung der Haut auf. Es erfolgte deshalb Einweisung in die Klinik.

Die dortige Untersuchung ergab den charakteristischen Befund eines Morbus Addison. Die Haut war in typischer Weise bräunlich verfärbt. Die Wangenschleimhaut zeigte Pigmentierung. Der Blutdruck war auf 75/50 erniedrigt. Die BKS betrug 33/68/106. Der Chlorionengehalt des Blutes war normal. Die Bestimmung des Natrium- und Kaliumionengehaltes unterblieb aus technischen Gründen. Die fraktionierte Magenausscheidung ergab eine histaminrefraktäre Achylie. Bei Belastung mit 1 mg Adrenalin subcutan wurde eine Erhöhung des Blutdruckes bis 10 mm Hg. beobachtet. Der Blutzucker betrug 90 mg%. Nach 10 Einheiten Insulin trat eine über-

* Zum Druck eingegangen 1949.

normal anhaltende Erniedrigung auf. Bei Belastung mit 100 g Traubenzucker war der Anstieg des Blutzuckers nur gering. Da infolge des schlechten Allgemeinzustandes bald mit Cortirontherapie begonnen werden mußte, sind die Ergebnisse dieser Belastung schon z. T. durch die Therapie beeinflusst. Der Wasserversuch nach *Volhard* zeigte eine noch gut erhaltene Konzentrationsbreite bei etwas verzögerter Gesamtausscheidung. Der Rest-N im Blut betrug 30 mg/o. Im Urin waren gran. Cylinder vorhanden bei geringen Mengen Eiweiß und vereinzelt weißen und roten Blutkörperchen. Es war demnach eine Nierenschädigung vorhanden, die ebenfalls vorwiegend dem Germanin zugeschrieben werden mußte. Die Nierenschädigung trat jedoch nicht in den Vordergrund der Krankheitserscheinungen, wie das in der Regel bei Germaninvergiftungen der Fall zu sein pflegt.

Die Behandlung bestand in täglichen Cortirongaben, dazu wurden reichlich Vitamine und Acidolpepsin bei einer kochsalzreichen und kaliumarmen Kost gegeben. Im Verlauf dieser Behandlung besserte sich das Allgemeinbefinden zunächst. Das Gewicht fiel aber weiter ab. Nach etwa dreimonatiger Behandlung verschlechterte sich während einer Hitzeperiode der Zustand rapid. Es traten Durchfälle und Fieber auf, und innerhalb weniger Tage erfolgte der Exitus letalis.

Im Sektionsbericht (Prof. Dr. *Schairer*) sind folgende Punkte erwähnenswert:

Die Haut ist am Kopf, Rumpf und an den Extremitäten dunkelbraun gefärbt. Besonders ausgesprochen ist die Braunfärbung an zahlreichen kleinen Narben, die von Hauteiterungen herrühren. An einigen Stellen ist die Haut hier allerdings auch depigmentiert. Weiterhin geht die Braunfärbung auf das Lippenrot und die Wangenschleimhaut über.

Die Behaarung der Achselhöhle und der Schamgegend ist spärlich. — Das Unterhaut-Fettgewebe ist ziemlich dünn. Die Muskulatur ist braunrot und trocken.

Die Nebennieren sind außerordentlich flach und klein, sie wiegen zusammen 4 g. An Einschnitten sieht man eine äußerst schmale braune Rinde und ein dünnes grau-weißes Mark. Ein Durchschnitt durch das gesamte Organ ist höchstens 1—2 mm. — Die Nieren sind leicht zu entkapseln, die Oberfläche ist glatt bis auf eine kleine Einziehung an der linken Niere. Auf dem Schnitt sind die Nieren weich, getrübt, von hellbrauner Farbe. Magen und Rinde sind nur undeutlich zu unterscheiden. — Die Hoden sind gut kirschgroß. Auf dem Schnitt sind sie blaßbraun und zierlich gezeichnet. — Leber: Kapseln glatt, Größe richtig, Konsistenz mittel. Schnittfläche braunrot, ziemlich blutreich. — Hypophyse bohngroß. — Diagnose: Addisonische Krankheit. Atrophie beider Nebennieren (Gewicht 4 g). Braunfärbung der ganzen Haut mit Übergreifen auf die Haut des Mundes. Mäßige Atrophie der Hoden. Hyperplasie der Lymphknoten am Halse, im Oberbauch sowie im Mediastinum. Zustand nach Entfernung der Gaumenmandeln. Lungenödem. Hyperplasie der Milz, trübe Schwellung der Nieren. Schlaffes Herz mit Erweiterung beider Kammern, besonders der linken. Mäßige Koronarsklerose, geringe Atherosklerose der Aorta.

Hirnödem.

Histologisch:

1. Nebenniere: Ein Durchschnitt durch das Organ zeigt, daß von der Rinde nur ganz spärliche Reste erhalten sind. Vielfach handelt es sich dabei um einzelne Zellen oder Zellgruppen, die Kerne sind noch sichtbar, das Protoplasma ist stark gekörnt und zeigt nur vereinzelte Ablagerung von feinen Fettröpfchen. Man sieht auch zerfallene Zellen ohne Kerne. An einigen Stellen liegen noch etwas größere Knoten von Rindenzellen zusammen. Aber auch hier sieht man Aufquellungen des Protoplasmas mit Körnchenbildung und scholligem Zerfall, nur ganz spärliche Fettablagerung. An Stelle der Nebennierenrinde ist meist nur ein spärliches, ziemlich gefäßreiches Bindegewebe übriggeblieben. Darin sieht man Zellen, die reichlich klein- bis mitteltröpfiges Fett enthalten, das keine Doppelbrechung gibt und sich mit Scharlachrot leuchtend rot färbt. Auch diese Zellen sind nicht besonders zahlreich. Die Kapsel der Nebenniere erscheint etwas verdickt, die Kapselgefäße sind blutreich, vor allem die Venen. Das Fettgewebe in der Umgebung ist ebenfalls etwas zellreich und reich an Blutgefäßen. Dagegen sind die Fetttropfen spärlich. Man sieht reichlich spindelige Zellen nach Art der Bindegewebszellen, die nur kleine Fettröpfchen enthalten. Das Mark der Nebenniere enthält nur spärliche Markzellen, die eine violette feine Granulierung zeigen, wobei die Zellgrenzen vielfach nicht scharf zu erkennen sind. Zwischen den spärlichen Markzellen findet sich ein lockeres, sehr blutgefäßreiches Bindegewebe. An einer Stelle aber ist noch ein großer Knoten des Markgewebes erhalten. Die Zellen sind klein und zeigen runde Kerne, das Protoplasma ist granuliert und vielfach nicht scharf abgegrenzt. Es enthält spärliche feine Fettröpfchen, die sich manchmal durch eine Ringform auszeichnen. In der Umgebung dieses Knotens finden sich Anhäufungen von Rundzellen, die wie Lymphocyten aussehen, zwischen denen aber noch Markzellen liegen. Hier scheinen die Markzellen besonders stark degeneriert zu sein. Die großen Gefäße des Nebennierenmarkes sind frei von Veränderungen. — Diagnose: Einfacher Schwund der Nebenniere, besonders der Rinde.

2. Schilddrüse: Die Schilddrüse ist sehr schwer verändert. Man sieht nur noch vereinzelte Follikel von mittlerer Größe, die verschieden gefärbtes Kolloid enthalten. Meist ist aber eine deutliche Follikelstruktur überhaupt nicht mehr zu sehen. Es findet sich vielmehr ein Granulationsgewebe aus Spindelzellen nach Art der Fibroblasten, Kapillaren, Lymphocyten und Plasmazellen, auch Leukocyten, das die ganze Schilddrüse durchsetzt. Vielfach ist es in die Follikel eingedrungen. Man sieht hier noch Riesenzellbildungen um Kolloidreste. Oft aber sind auch derartige Reste nicht mehr nachzuweisen. Auch das Follikelepithel ist größtenteils untergegangen. — Diagnose: Schwere Veränderung der Schilddrüse im Sinne einer chronisch verschielenden Entzündung.

3. Pankreas: Vom Pankreas wurde zunächst einmal ein Stück aus dem Schwanz geschnitten. Einzelne Läppchen zeigen einen völlig normalen Bau, andere jedoch sind weitgehend bindegewebig umgewandelt. Die Inseln sind

mäßig zahlreich und oft sehr klein. An manchen Inseln kann man eine Vermehrung des Bindegewebes beobachten. An anderen fällt ein gewisses Odem auf. Stärkere Veränderungen sind jedoch in dem vorliegenden Stück nicht nachzuweisen. Jedoch finden sich auch hier im Bindegewebe spärliche Infiltrate von Rundzellen.

4. Hoden: An manchen Stellen sind die Tubuli weitgehend hyalinisiert. Man findet nur noch Reste von Zellen in der Lichtung, die eine einzige Schicht bilden. Das Bindegewebe ist stark vermehrt. In anderen Kanälen sieht man aber noch mehrere Zellschichten, auch noch reichliche Kernteilungsfiguren, allerdings scheint eine Reifung der Hodenzellen nirgends mehr eingetreten zu sein. Die Zwischenzellen sind spärlich, nirgends vermehrt. Im Zwischengewebe auch einzelne Rundzelleninfiltrate. — Diagnose: Atrophie des Hodens.

5. Niere: Die Glomeruli sind gut durchblutet und mäßig zellreich. Im Protoplasma der Zellen keine Fettablagerungen. Die Tubuli zeigen sämtlich eine Körnelung des Protoplasmas und Zerfall desselben. Die Kerne sind nur noch selten gefärbt. An der Basis der Zellen sieht man feintropfige Fettablagerungen. An manchen Stellen findet man auch eine Verbreiterung des Bindegewebes mit Atrophie der Tubuli und Rundzelleninfiltrate. Hier besteht auch der Eindruck einer manchmal erheblichen Zellvermehrung in einzelnen Glomeruli. — Diagnose: Nephrose 2. Grades. Andeutung von Glomerulonephritis.

6. Leber: Die Läppchenstruktur ist erhalten. Im Zentrum der Läppchen findet man eine erhebliche Verschmälerung der Leberzellbalken. Die Leberzellen enthalten Lipofuscin. Die Kapillaren sind etwas erweitert, vielfach sind die Leberzellen isoliert, einzelnen fehlt der Kern und das Protoplasma zerbröckelt. Von einem Zentrum zum andern führen vielfach Straßen von atrophischen Zellen. Eine erhebliche Hyperämie ist nirgends nachweisbar. Das periportale Gewebe ist nicht vermehrt. — Diagnose: Zentrale Atrophie in der Leber, stark an die Leberveränderungen bei Basedow erinnernd.

7. Herzmuskel: Die Herzmuskelzellen sind schmal, sie enthalten um die Kerne herum außerordentlich reichlich braunes Pigment, das Fettfärbung gibt. — Diagnose: Starke braune Atrophie.

8. Milz: Die Pulpa ist ziemlich zellreich, neben vermehrten Reticulumzellen finden sich auch Lymphocyten und Leukocyten, auch ziemlich reichlich Erythrocyten. Die Lymphknötchen sind spärlich. In manchen sieht man Funktionszentren mit großen verquollenen Zellen mit etwas unregelmäßigen, z. T. zerfallenden Kernen.

9. Hiluslymphknoten: Starke Vermehrung der Endothelien der Sinus und der Reticulumzellen, die Staub gespeichert haben. Das lymphatische Gewebe tritt an Menge zurück.

10. Halslymphknoten: Die Sinus ist nicht erweitert. Keine Lymphknötchenbildung, das Mark ist stark vermehrt, vor allem kein Reticulum. — Diagnose: Einfacher hyperplastischer Lymphknoten.

11. Epithelkörperchen: Das Körperchen scheint von richtiger Größe zu sein. Die Epithelzellen bestehen fast nur aus Hauptzellen. Die Kerne sind klein und rund. Das Protoplasma ist vielfach wabig aufgelockert. An manchen Stellen ist nur noch das Bindegewebsgerüst übrig mit einzelnen untergehenden Epithelzellen. Keine Bindegewebsvermehrung. — Diagnose: Atrophie (entspricht ganz der Nebenniere, nur nicht so stark).

12. Hypophyse: Im Vorderlappen bieten die Epithelzellen ebenfalls Zeichen der Degeneration. Die Zellen sind vielfach klein mit dichtem Kern, das Protoplasma ist wabig und unscharf begrenzt. Eosinophile Zellen sind nur spärlich vorhanden. Auch basophile Zellen sind nur ganz selten. Die meisten Zellen sind ganz uncharakteristisch. Das Bindegewebsgerüst ist aufgelockert, die Gefäße sind weit. Einzelne Kolloidtropfen erscheinen sehr dicht braunrot gefärbt. Keine Bindegewebsvermehrung. Hinterlappen ohne Besonderheiten. — Diagnose: Atrophie.

13. Haut vom Arm: Das Epithel zeigt außerordentlich starke Verhornung. Die Papillen sind unregelmäßig. Im stratum basale haben die Kerne sehr reichlich Melanin. Im Papillarkörper findet man besonders um die Gefäße herum dichte Infiltrate, vor allem von spindeligen Zellen, daneben auch Leukocyten und Plasmazellen. In einzelnen Bindegewebszellen ist ziemlich reichlich Melanin. In den tiefen Schichten der Haut keine Besonderheiten. — Diagnose: Chronische Dermatitis und Addisonsche Krankheit.

14. Prostata, Samenblase und Nebenhoden sind ohne Besonderheiten.

Die Organbesichtigung zeigte also, daß der Morbus Addison durch *schwere degenerative Veränderungen* der Nebennieren hervorgerufen worden war. Daneben deckte die Sektion aber auch weitere schwere degenerative Veränderungen an anderen innersekretorischen Drüsen auf. Diese waren gegenüber den Erscheinungen durch Ausfall der Nebennierenrinde klinisch nicht weiter hervorgetreten und deshalb ante mortem nicht diagnostiziert worden.

Die Krankheitserscheinungen waren unmittelbar im Anschluß an eine Überdosierung von Germanin in Höhe von 19 g innerhalb von 2 Monaten aufgetreten. Es lag demnach nahe, die Erkrankung in einen ursächlichen Zusammenhang mit der Germaninbehandlung zu bringen. Die Durchsicht der Literatur ergab dann auch, daß unser Fall nicht vereinzelt ist. *Wells, Humphreys* und *Work* berichteten über eine 47jährige Frau, die ebenfalls wegen eines Hautleidens mit Germanin behandelt wurde. Innerhalb von etwa 10 Monaten wurden 16 g Germanin gegeben. Am Ende der Behandlung verschlechterte sich das Allgemeinbefinden. Bei der Aufnahme in die Klinik wurden außer Pemphigusläsionen in der Mundschleimhaut keine wesentliche Pigmentierung der Haut und Schleimhäute festgestellt. 2 Tage nach der Aufnahme starb die Patientin und die Sektion ergab beiderseitige Nebennierenrindenatrophie bei normalem Nebennierenmark. Histologisch war in beiden Nebennierenrinden das Epithel fast völlig geschwunden. Statt dessen war nur noch Stroma mit erweiterten Kapillaren nachweisbar. Rund herum

fand sich eine geringe Anzahl von kleinen Rundzellen und gelegentlich kleinen Gruppen erhaltener Rindenzellen, die abnorm groß waren, aber noch nicht die charakteristischen Inseln regenerierenden Rindenzellen gebildet hatten, die man in Fällen von längerer Dauer bei ausgesprochenem Morbus Addison zu sehen pflegt. Neubildung von Bindegewebe war nicht aufgetreten, sondern nur eine Verdickung des vorher bestehenden. Die Blutgefäße im Nebennierenmark waren ohne Befund. *Tomlinson* und *Cameron* berichteten, daß ein 10jähriger Knabe mit Pemphigus erfolgreich mit Germanin behandelt wurde. Bei einem nach 2 Monaten auftretenden Rezidiv wurde wiederum mit Erfolg Germanin gegeben. Kurze Zeit später starb das Kind an Entkräftung. Bei der Autopsie zeigten die Nebennierenrinden eine fast völlige Degeneration.

Weitere histologische Befunde, insbesondere an innersekretorischen Drüsen, werden in diesen Berichten nicht erwähnt. Auch sonst fehlen in der Literatur derartige Angaben bei Germaninanwendung, so daß anzunehmen ist, daß Schädigungen an innersekretorischen Drüsen nach Germanin selten und nur bei besonders disponierten Patienten auftreten. In unserem Falle ging der Germaninbehandlung eine Arsenkur voraus, in deren Verlauf etwa 1 g Arsen als *Liqu. natr. arsenic.* verabreicht wurde. Da Arsenpräparate und Germanin therapeutisch oft synergistische Wirkung zeigen, ist durchaus damit zu rechnen, daß auch bei Schäden, die im Gefolge einer Kombinationsbehandlung auftreten, beide Körper beteiligt sind. Daß Arsen Nebennierenschäden hervorrufen kann, ist in der Literatur mehrfach erwähnt (*Granzow*). Daneben ist damit zu rechnen, daß Fehlleistungen des Körpers, die bereits in der Hauterkrankung ihren Ausdruck fanden, für eine Nebennierenschädigung bzw. eine Schädigung weiterer innersekretorischer Drüsen durch Germanin besonders empfänglich gemacht haben. Jedenfalls ist auffällig, daß alle drei bisher beobachteten Fälle von Nebennierenschädigung nach Germanin bei der Behandlung von Hauterkrankungen aufgetreten sind.

Zusammenfassung.

Es wird über einen Fall von Morbus Addison berichtet, der nach Behandlung einer hartnäckigen nässenden und juckenden Hauterkrankung mit 19 g Germanin auftrat. Außer einer schweren Schädigung der Nebenniere wurden degenerative Veränderungen an der Schilddrüse, der Nebenschilddrüse, den Hoden, der Hypophyse, der Leber und der Nieren beobachtet. Zwei weitere Fälle von Morbus Addison nach Germaninvergiftung sind im amerikanischen Schrifttum niedergelegt, jedoch fehlen hier Angaben über die Schädigung weiterer innersekretorischer Drüsen.

Literatur.

Granzow: Zeitschr. exp. Med. 49, 487 (1926). — *Tomlinson, Cameron*: Arch. of Derm. and Syph. 38, 555 (1938). — *Wells, Humphrey u. Work*: J. Amer. med. Assoc. 109, 7 (1937).

Doz. Dr. med. habil. *Bergstermann*, München, Pettenkoferstraße 8a.

Aus der Inneren Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Eilbeck in Hamburg
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. P. Happel).

Zur Frage der Intoxikation nach versehentlichem Trinken von Mitigal.*

Von
HERMANN JONAT.

Mitigal**) ist ein dickflüssiges, öliges, in Wasser unlösliches Präparat von neutraler Reaktion. Es enthält 25 % fest im Kern gebundenen Schwefel. Entgegen vielfachen Literaturangaben, daß es fast geruchlos sei, möchten wir seinen charakteristischen, an Haut und Wäsche lang haftenden Geruch hervorheben. Das Medikament erfreut sich großer Beliebtheit bei der äußerlichen Behandlung von Dermatosen. Besonders oft wird es als Einreibemittel bei Scabies verwandt.

Bezüglich seiner Verträglichkeit bestehen weitgehende Unterschiede. Während bei Erwachsenen keine unerwünschten Nebenwirkungen auftreten sollen, finden sich in den Lehrbüchern der Paediatric Hinweise auf die schlechte Verträglichkeit des Medikaments als Einreibemittel bei Säuglingen. In anderen Literaturangaben wird darauf hingewiesen, daß Säuglinge bei äußerlicher Anwendung von Mitigal schwere Allgemeinschädigungen erlitten. Sogar Todesfälle sind beschrieben. Es wurde daraus eine Resorption des Mittels durch die Haut mit toxischer Wirkung gefolgert. Dem Schwefel wurde dabei eine entscheidende Bedeutung beigemessen.

Während *Burmeister* und *Neumayer* (zit. nach *Basch*) über Schwefelintoxikationen mit 10 %iger Schwefelsalbe bzw. Sulfur praecipitatum bei Erwachsenen berichten, beziehen sich die Fälle von *Basch* und *Funk* ausschließlich auf Säuglinge.

Die letzteren Autoren verwendeten Mitigal oder 10 %ige Schwefelvaseline. Meist handelte es sich in ihren Fällen um schwächliche, unterernährte Individuen, bei denen außerdem die Haut durch Kratzeffekte und Ekzeme verletzt war. Doch auch gesunde, kräftige Brustkinder erkrankten unter der Behandlung schwer. *Basch* mißt multiplen Beschädigungen der Haut besondere Bedeutung bei für die erhöhte Resorption, da die gesunde Epidermis im allgemeinen eine gute Schranke gegen Giftaufnahme ist. Ferner weist er darauf hin, daß beim Säugling im Vergleich zu höheren Lebensaltern die im Verhältnis zur Körpermasse größere Körperoberfläche eine relativ höhere Resorption begünstige.

Von den genannten Autoren und anderen wurden nach zum Teil kurzfristiger Einwirkung von Schwefelpräparaten auf die Haut u. a. folgende Erscheinungen beobachtet: Kollaps, Apathie, Herzarrythmien, Erbrechen, tonisch-klonische Zuckungen, dyspeptische und blutige Stühle, Fieber,

* Zum Druck eingegangen 1949.

** Warenzeichen der „Bayer“ Farbenfabriken, Leverkusen, für Dimethyldiphenylendisulfid.

schlechtes Allgemeinbefinden und Ernährungsstörungen, Dysurie, Reizung der Augen. Nach Entfernung des Mittels trat oft in kurzer Zeit (nach einigen Stunden) völlige Erholung ein. Dreitägige und längere Einwirkungsdauer in wiederholten Applikationen hatte in manchen Fällen den Tod nach ein- bis dreiwöchigem Krankheitsverlauf zur Folge. Die Obduktion lieferte keinen charakteristischen Befund. Die klinischen Erscheinungen legten den Verdacht auf mehr oder weniger akute bzw. chronische Schwefelwasserstoffvergiftungen nahe.

Tierexperimentell konnte *Basch* reichliche Schwefelresorption und SH_2 -Bildung nach Applikation von 25%iger Schwefelsalbe bei geschädigter Haut nachweisen. Meerschweinchen und Kaninchen gingen an chronischer Schwefelwasserstoffvergiftung zugrunde.

Die Schwefelwasserstoffvergiftung ist also bei äußerlicher Anwendung von schwefelhaltigen Medikamenten sowohl klinisch wie tierexperimentell erwiesen. Was das Medikament Mitigal betrifft, so liegen auch darüber klinische Erfahrungen vor, die für SH_2 -Vergiftung bei Einreibungen sprechen.

Im folgenden soll nun ein von uns beobachteter Fall geschildert und einer kritischen Betrachtung unterzogen werden, den wir vor und nach dem Trinken von Mitigal verfolgen konnten, und der deswegen besonderes Interesse beansprucht, weil er, abgesehen von der Seltenheit eines solchen Mitigalmißbrauches, die Frage der Wirkung des Medikaments bei der Magen-Darm-Passage aufwirft, die unseres Wissens bisher nicht beschrieben ist.

Der Pat. H. P., geb. 29. 3. 1870, war am 14. 1. 1949 unter der Diagnose Enteritis in unsere stationäre Behandlung gekommen. Bereits bei der Aufnahme war er stark desorientiert, so daß eine Anamnese nicht von ihm selbst, sondern nur unvollkommen von den schlecht unterrichteten Angehörigen erhoben werden konnte. Es ergab sich, daß der Pat. früher nie ernsthaft krank und stets sehr eigensinnig gewesen sei. Während der letzten Jahre habe er mehrfach leichte, vorübergehende Lähmungen des linken Armes, zuletzt auch des rechten Armes gehabt.

Beim Aufnahmebefund erwiesen sich die Pupillen mittelweit, rechts weiter als links, reaktionslos. Es fand sich ein etwas hängender linker Mundwinkel. Die Extremitäten waren offenbar frei beweglich, ASR., PSR. auslösbar, nicht gesteigert, keine Pyramidenzeichen vorhanden. Über den Lungen fand sich ein sehr leises Atemgeräusch, das offenbar dadurch bedingt war, daß der Patient nicht kräftig durchatmete. Das Herz war perkussorisch und auskultatorisch o. B., der Blutdruck dem Alter entsprechend. (RR. 150/80 mm Hg.) Die Bauchorgane waren o. B. Die Blutsenkung betrug 46 mm/1. Std. Die Urinuntersuchungen auf Eiweiß, Zucker, Urobilinogen waren negativ, das Sediment o. B. Es bestand keine erhöhte Temperatur. Im Laufe der ersten Tage entwickelte sich zunehmend motorische Unruhe, ohne daß eine Aufhellung des Sensoriums erfolgte. Der Pat. stieg nachts aus dem Bett, wobei er sich einmal beim Hinstürzen eine Platzwunde am Kopf zuzog. Unter allmählichem Temperaturanstieg und Verschlechterung des Kreislaufs entwickelte sich eine Bronchopneumonie in beiden Unterlappen, die nach Eleudron in der üblichen Stoßmedikation entfieberte, physikalisch aber noch nachweisbar blieb. Wegen des schlechten Allgemeinzustandes unterblieb eine Röntgenuntersuchung des Thorax. Ein Differentialblutbild konnte aus technischen Gründen bis dahin nicht angefertigt werden. Tägliche Katheterisierung war notwendig, bis zu 1500 ccm. Stuhlgang war nur auf Einlauf zu erzielen.

In diesem schweren Krankheitszustand, der offensichtlich durch cerebrale Prozesse und eine Pneumonie bedingt war und mit weitgehender Trübung des Sensoriums einherging, ergriff der 79jährige P. unbemerkt eine Flasche mit 150 ccm Mitigal, die für einen anderen im gleichen Zimmer liegenden Kranken eben erst zu äußerlicher Anwendung bereitgestellt worden war, und trank sie aus.

Der Patient, für den das Mitigal bestimmt war, hatte ahnungslos zugehört, wie P. ein Fläschchen leerte und abstellte. Erst etwa eine Viertelstunde später stellte er fest, daß es sich um sein Mitigal gehandelt hatte.

Wenige Minuten später wurde ich benachrichtigt und konnte bei P. folgenden Befund erheben:

Patient benommen, aber ansprechbar, intensiver Mitigalgeruch ex ore. Zunge, Mund- und Rachenschleimhaut ölig weiß belegt. Bronchopneumonie beider Unterlappen. Kreislauf gut. Im übrigen keine vom Aufnahmebefund abweichenden Ergebnisse, insbesondere keine Reflexanomalien.

Es wurde sofort der Versuch einer Magenspülung gemacht. Etwa 150 ccm Leitungswasser waren zur Spülung schon benutzt, die nach Entleerung keinen Mitigalgeruch hatten, als ein plötzlicher Kollaps und vollkommene Asphyxie ohne vorherigen Hustenanfall eintraten. Auf zweimal 1 mg Lobelin und 5 ccm Cardiazol i. v. sowie künstliche Atmung erholte sich der Patient innerhalb von drei Minuten. Von einer neuerlichen Magenspülung wurde nun im Hinblick auf die Kollapsbereitschaft abgesehen. Der Patient erhielt 200 ccm Bitterwasser und reichlich Flüssigkeit. Zwei Stunden nach Genuß des Mitigals wurde katheterisiert. Der Urin noch normal, nicht nach Mitigal, seine Tagesmenge betrug 1200 ccm. Er wurde auf Schwefelverbindungen untersucht und hatte einen Gesamtschwefelgehalt von 221 mg/o. Es wurde außerdem ein Einlauf mit Leitungswasser gemacht. Der Stuhl noch stark nach Mitigal, nicht jedoch nach Schwefelwasserstoff. Zwei Tage später fanden sich im Urin Eiweiß, Zucker, Gallenfarbstoffe negativ, Diastase 16 W E. Reaktion alkalisch, Sediment: Epithelien +, Leukocyten + + +, Erythrocyten + +, Bakterien + + +.

Erst nach einigen Tagen verschlechterte sich der Zustand des Patienten wesentlich. Die Pneumonie erwies sich nun als eleudronresistent, die Temperatur stieg wieder an. Das Blutbild zeigte jetzt eine Leukocytose mit Linksverschiebung. Das Sensorium trübte sich bis zu völliger Unansprechbarkeit, die Reflexe erloschen bis auf den Bizepsreflex rechts. Fünf Tage nach dem Genuß des Mitigals fanden sich im Urin folgende Werte: Sulfatschwefelsäuren 202 mg/o, Gesamtschwefelsäuren 245 mg/o, gepaarte 43 mg/o. Die Halbtagsmenge betrug 500 ccm. Am 27. 1. 1949 trat der Exitus ein.

Die Obduktion wurde vom pathologischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses Barmbeck (Vorstand Prof. Dr. S. Gräff) durchgeführt. Herr Dr. König erhub dabei den folgenden Befund:

Absezierende Bronchopneumonie besonderer Art im rechten Unterlappen, Ödem, Hypostase der abhängigen Teile, Anschoppung in beiden Unterlappen, schleimig-eitrige Tracheo-Bronchitis. Strangförmige Pleuraverwachsungen rechts. Hypertrophie und mäßige Vergrößerung des Herzens, mäßige allgemeine Dilatation. Aortitis luica mit starker Ektasie. Adenomatöse Hyperplasie der Prostata, eitrige Prostatitis. Spermatozystitis rechts. Trabekuläre Hypertrophie der Harnblase. Kleine, weiche Milz. Entfettung der Nebennierenrinde. Starke allgemeine Arteriosklerose, besonders auch der Hirnbasisgefäße. Geringer Hydrocephalus internus und externus. Ältere subependymale Erweichungscyste im rechten Nucleus caudatus, auf die innere Kapsel übergreifend, multiple alte Blutungsherde der Pia. Feste feuchte Leber und Nieren. Erosion des Magens in mittlerer Höhe der kleinen Curvatur. Schrumpfgallenblase mit einem walnußgroßen Cholesterinpigmentstein. Involution der Rachentonsille. Freie Nebenhöhlen. Trockene braune Zunge.

Histologischer Befund (Dr. König): Die Lunge zeigt als ältere Veränderungen in mehreren Schnitten Bronchiektasen, zum Teil mit Plattenepithel ausgekleidet, ferner das Bild einer Bronchiolitis obliterans und eine carnifizierende Pneumonie. In den Bronchiektasen ein leukocytäres Exsudat, das hier und da kanalikulär auf das Lungenparenchym übergreift unter Abszedierung. Das stellenweise gehäufte Auftreten von Schaumzellen im Bereich der Abszedierungen spricht für ein verschiedenes Alter der Abszesse.

Er erhebt sich die Frage, welche Rolle dem Mitigal bei diesem Krankheitsablauf zuzuschreiben ist. Abgesehen von der lokalen Wirkung ist die Möglichkeit einer Intoxikation zu erörtern.

Die Schwefelwirkung vom Darm aus ist in Tierversuchen geprüft. Bei Hunden sah man nach wiederholten Gaben (7 g) von präzipitiertem Schwefel Darmblutungen auftreten. Auch bei Pferden ist eine tödliche Gastroenteritis beobachtet worden. Es gelang aber selbst durch 16tägige Verabreichung von im ganzen 3 kg Schwefel bei einem Pferde nur eine chronische SH_2 -Vergiftung zu erzeugen, aber keine merkliche Darmentzündung (Regensburgener bzw. Fröhner, zit. nach Meyer-Gottlieb). Nach Bansi und Fuhrmann beträgt die Gesamtschwefelausscheidung beim Menschen, die sich aus Sulfatschwefel und sogen. Neutralschwefel zusammensetzt, etwa 0,46—1,48 g pro die. Die große Schwankungsbreite dürfte weitgehend abhängig von der Nahrungszufuhr sein. Die beiden Autoren legten ihren Berechnungen die Eiweißzufuhr zwischen 2 und 125 g und Gesamt-Kalorienzufuhr zwischen 800 und 2750 pro die zu Grunde.

Wir errechneten nach dem Genuß des Mitigals einen Gesamtschwefelgehalt von 2,65 g auf die Tagesurinmenge von 1200 ccm. Bei der zweiten Untersuchung wurde leider nicht der Gehalt an Gesamtschwefel, sondern nur an Gesamtschwefelsäuren bestimmt. Der Schwefel aus diesen Sulfaten, auf die gleiche Tagesmenge berechnet, würde 0,96 g betragen. Der erste Wert darf als erhöht betrachtet werden und legt die Annahme der Resorption von Mitigal oder seiner schwefelhaltigen Abbauprodukte und deshalb erhöhte Schwefelausscheidung im Urin nahe, wenn auch ein großer Teil unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden wurde. Der zweite Wert ist nur unter der Voraussetzung als normal zu betrachten, daß fünf Tage nach der Aufnahme der aus dem Mitigal stammende Schwefel bereits ausgeschieden war. Die fehlende Fraktion des Neutralschwefels, die zur Koordination der Werte nötig ist, würde dann keine große Fehlerquelle mehr bedeuten, da sie unter normalen Ernährungsverhältnissen, die zu diesem Zeitpunkt wieder gegeben waren, mit 5 % des Gesamtschwefels als relativ konstant angegeben wird und also ziemlich klein wäre. Diese Überlegung ist insofern wichtig, als die Ausscheidungsform des aus dem Mitigal stammenden Schwefels nicht bekannt ist. Er könnte im Neutralschwefel, dem Sammeltopf aller abnormen Schwefelabbauprodukte, stecken und deshalb im zweiten Wert gar nicht zum Ausdruck kommen. Über die Dauer und Menge der aus dem Mitigal stammenden Schwefelaufnahme und -ausscheidung ist also in unserem Fall keine exakte Aussage zu machen. Immerhin darf aus der Menge des genossenen Materials und dem verhältnismäßig gering erhöhten Gesamtschwefel im Urin bei der ersten Messung auf eine nicht allzu bedeutende Resorption geschlossen werden.

Der Sektionsbefund sprach nicht für Organschäden, die durch lokale Einwirkung oder Resorption des Mittels entstanden sein könnten. Graugrüne Totenflecke infolge Sulf-Haemoglobinbildung fanden sich nicht. Sie sind bei Tod an Schwefelwasserstoffvergiftung denkbar. Ihrem Vorkommen ist jedoch bezüglich Rückschluß auf eine stattgehabte Schwefelwasserstoffvergiftung keine pathognomonische Bedeutung beizumessen, da sie postmortal sowieso entstehen können. Leber und Nieren waren makroskopisch normal. Das normale Urinsediment vor dem Genuß des Mitigals im Gegensatz zum pathologischen Befund danach läßt die Möglichkeit einer Schädigung im Bereich des Urogenitalsystems durch den Mitigaltrunk offen. Die Einmaligkeit des früheren Untersuchungsergebnisses hat aber nicht genügend Beweiskraft, um den späteren pathologischen Sedimentbefund in kausalen Zusammenhang mit dem Mitigalmißbrauch zu bringen, zumal der Befund des Obduzenten auf sicher ältere Veränderungen im Urogenitalsystem schließen läßt, die bei wiederholten Urinsedimentuntersuchungen vor dem Mitigalgenuß höchstwahrscheinlich auch klinisch aufgedeckt worden wären. Die starke Sekretansammlung in Bronchien und Trachea könnte vielleicht Folge expektationsfördernder Schwefelwirkung gewesen sein, doch ist sie bereits hinreichend durch die seit langem bestehenden Bronchiectasen geklärt.

Eine vermehrte Produktion und Resorption von Schwefelwasserstoff im Magen-Darm-Kanal scheint nicht stattgefunden zu haben, obgleich dies bei dem Schwefelangebot am ehesten zu erwarten gewesen wäre.

Weder war Schwefelwasserstoff am Geruch der Faeces zu erkennen, noch traten Symptome der subakuten oder chronischen Schwefelwasserstoffvergiftung auf, wie sie *Baader* als Äußerung des pulmonal resorbierten Giftes beschreibt. Die Expektationsluft roch nicht nach Schwefelwasserstoff. Kreislaufkollaps und Atemstillstand, die zum Zeitpunkt der Magenausheberung beobachtet wurden, könnten als Ausdruck einer akuten SH_2 -Vergiftung aufgefaßt werden, die nach *Hasselt* (zitiert nach *Pohl*) und *Baader* jedenfalls nach Einatmung höherer Konzentrationen von SH_2 -apoplektiform verlaufen kann.

Durch den erwähnten Versuch von *Fröhner* ist zwar die chronische SH_2 -Intoxikation nach fortgesetzten großen peroralen Schwefelgaben bei einem Pferde erwiesen, nicht aber die akute. Schwefelwasserstoffvergiftung nach enteraler Resorption, akut oder chronisch, ist beim Menschen bisher nicht beschrieben. Wir halten es deshalb in unserem Falle, insbesondere auch wegen der einmaligen und relativ geringen Schwefelaufnahme für unwahrscheinlich, daß größere Mengen von SH_2 resorbiert wurden.

Aber auch ein relativ kleines Giftangebot könnte bei schneller Resorption zu vorübergehender toxischer Blutkonzentration führen. Entsprechendes ist vom Schwefelwasserstoff bei enteraler Entstehung nicht bekannt. Die akuten klinischen Erscheinungen lassen sich also durch eine Schwefelwasserstoffvergiftung nicht erklären. Kollaps und Asphyxie bei der Magenausheberung dürften reflektorisch bedingt gewesen sein durch gewaltsame Einführung des

Magenschlauchs. Dafür spricht um so mehr die Plötzlichkeit und Flüchtigkeit der genannten Erscheinungen.

Darmblutungen, Gastroenterokolitis als Folge ätzender Schwefelalkaliwirkung sowie andere eingangs erwähnte Symptome der Schwefelintoxikation wurden nicht beobachtet.

Es besteht kein Grund, die Magenerosion in kausalen Zusammenhang mit dem Medikamentabusus zu bringen. Eingenommener Schwefel bleibt beispielsweise im Magen ganz unverändert und indifferent und beginnt erst im Dünndarm bis herab zum Dickdarm kleine Mengen von SH_2 zu liefern, die die Peristaltik anregen (*Meyer-Gottlieb*). Das Präparat hatte weder abführende, noch diuretische Wirkung, es trat keine Fieberreaktion auf, die in Zusammenhang mit etwaiger stoßartiger Resorption hätte gebracht werden können.

Verschlechterung des Krankheitsbildes und Exitus waren demnach nicht die unmittelbare Folge der Mitigalaufnahme, die trotz des hohen Alters und der schweren Krankheit des Patienten reaktionsarm abließ, sondern gingen zu Lasten der Bronchopneumonie.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß Mitigal bei oraler Anwendung in unserem Fall zwar zum Teil resorbiert und abgebaut unter Erhöhung des Gesamtschwefels im Urin ausgeschieden wurde, aber auch bei der Einnahme von 150 ccm keine wesentlichen lokalen Wirkungen oder allgemeinen Intoxikationserscheinungen erzeugt hat.

Ob der schwerkranke Organismus des alten Mannes durch das Medikament Schädigungen erlitten hat, die die Pneumonie und den Exitus begünstigt haben, bleibt dahingestellt. Daß im Gegensatz zur percutanen Resorption von Schwefel bei Säuglingen die enterale Aufnahme bei unserem Patienten nicht zur Intoxikation geführt hat, dürfte, abgesehen von der geringen Resorption und relativ kleinen Resorptionsfläche, mit der sofortigen Leberpassage über den Pfortaderkreislauf und die dortige Entgiftung zusammenhängen. Das entspricht den Erfahrungen der allgemein gelinderen Wirkung von Giften bei enteraler Applikation — vorausgesetzt natürlich, daß die Zerstörung nicht schon sowieso durch die Verdauungsssekrete erfolgt.

Analog zur hohen Verträglichkeit von Schwefel bei enteraler Applikation im Tierversuch entsprach die Wirkung der Magen-Darm-Passage von Mitigal bei unserem Patienten unseren Erwartungen. Es besteht aber keine Berechtigung, eine Ungefährlichkeit von Mitigal in solchem Falle ohne weiteres anzunehmen.

Literatur.

Baader: Gewerbekrankheiten, Urban u. Schwarzenberg 1931, 82. — Bansi u. Fuhrmann: Klin. Wschr. 1948, 359. — Basch: Mschr. Kinderhk. 32, Heft 3 (1926). — Funk: Med. Klin. 1926, 46, 1736. — Meyer-Gottlieb: Lehrbuch d. Pharmakologie, 9. Aufl., Urban u. Schwarzenberg. — Obnesorge u. Tillmanns: Prakt. d. klin. chem., mikroskop. u. bakteriell. Untersuchungsmethoden, 17. Aufl., Urban u. Schwarzenberg 1947, 197. — Pohl: Arch. exper. Path. 22, 1, 1887.

Dr. med. Hermann Jonat, Hamburg-Rahlstedt, Eichberg 13.

Aus der Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik Kiel
(Direktor Prof. Dr. Vogel).

Hörstörungen bei Chenopodiumöl-Vergiftung.

Von

HEINZ JOACHIM GROSS.

(Eingegangen am 6. Dezember 1951.)

Die in der Literatur beschriebenen Fälle von Chenopodiumöl-Vergiftungen, die zu einem großen Teil tödlich endeten, lassen sich fast stets auf eine fehlerhafte Anwendung und insbesondere auf Überdosierung des Mittels zurückführen. Dabei treten in etwa 20 % der Vergiftungsfälle sehr charakteristische und meist gegen jegliche Therapie resistente Schädigungen von seiten des Gehörorgans in Form von Hörstörungen, Schwindel und Ohrgeräusche und z. T. Taubheit auf.

Als Beispiel einer solchen Schädigung, die sich auf Grund einer irrtümlichen Überdosierung ergab, soll der nachfolgende beobachtete Fall bei einer 22 Jahre alten Frau mitgeteilt werden.

22-jährige Frau, angeblich seit der Geburt etwas Gelbsucht. Als Kind von 5—6 Jahren 4mal Mittelohrentzündung an beiden Ohren. Nahm am 3. 9. 1943, 11.30 Uhr, 10,0 Oleum Chenopodii irrtümlich (statt 1,0!) gegen Ascariden ein. Gegen 14.30 Uhr Auftreten von Erbrechen und Ohrensausen, gleichzeitig schwerhörig („wie Watte in den Ohren“). Das Hörvermögen der re. Seite war schlechter. Beim Stehversuch taumelte sie, keine Scheidrehung. Den ganzen Nachmittag Übelkeit. Nach dem Brechen etwas besser.

8. 9. 1943: Ohrenklingen noch bds. vorhanden. Gehör angeblich etwas besser, sonst keine Störungen mehr, kein Schwindel.

	R.	L.
Flüstersprache	28 2 m 95 1/2 m 67 1/2 m	21 5 m 28 4 1/2 m 59 2 1/2 m 76 2 1/2 m 31 3 1/2 m
obere Tongrenze	16 000 D. S.	16 000 D. S.
untere Tongrenze	32 D. S.	32 D. S.
Weber: nach rechts		
Rinne:	+ 34"	+ 28"
Schwabach:	— 18"	— 2"
Nystagmus in Seitenlage	—	
Endstellungsnystagmus	—	
Nach Kopfschütteln	—	
Nach romal Rechtsdrehung:		
Geringer Nachnystagmus nach links 33 Sek., etwas Schwindel.		
Nach romal Links drehung:		
Geringer Nachnystagmus nach rechts 34 Sek., etwas Schwindel		

	R.	L.
14. 9. 43:		
Flüstersprache	31 6 m 95 6 m 67 6 m 21 6 m	28 6 m 21 6 m 59 6 m 76 6 m

Rechts Ohrenklingen, noch „etwas schlechteres Gehör als vor der Erkrankung“.

Weber: nicht lateralisiert

Rinne:

Schwabach:

(-2') \pm

\pm

obere Tongrenze

16 000 D. S.

17 000 D. S.

untere Tongrenze

32 D. S.

32 D. S.

20. 9. 43:

R.

L.

31 6 m

28 6 m

95 6 m

21 6 m

67 6 m

59 6 m

21 6 m

76 6 m

obere Tongrenze

16 000 D. S.

17 000 D. S.

Rechts noch Ohrenklingen. Das Gehör hat sich gebessert.

20. 10. 43:

R.

L.

28 6 m

37 6 m

95 4 1/2 m

21 6 m

67 6 m

59 6 m

Weber: nach rechts

Rinne:

+ 55"

Schwabach:

obere Tongrenze

16 000 D. S.

16 000 D. S.

Ohrenklingen nur noch links seit 14 Tagen, in der Ruhe störend. Rechts wird es nicht mehr empfunden. Keine Kopfschmerzen mehr, kein Schwindel. Tuben gut durchgängig. Verdauung erschwert bei gutem Appetit. Etwas Gelbfärbung der Skleren. Sonst keine sicheren Folgeerscheinungen mehr. Es besteht nur noch eine minimale Herabsetzung des Sprachgehörs, wobei es sich um eine geringe Schallleitungstörung handelt.

Nicht immer nehmen Chenopodiumölvergiftungen einen so harmlosen Verlauf. Die in der Literatur bekanntgewordenen Fälle, die besonders die Mitbeteiligung des Hörorgans betreffen, zeigen zum Teil viel schwerwiegendere Folgen.

So wird von *Hindemith* eine Vergiftung bei einem 27jährigen Mann beschrieben, der infolge Verwechslung mit Filmaron-Öl zur Bandwurmkur 10,0 Oleum Chenopodii erhielt. 4 Std. nach der Einnahme stellten sich anhaltende Leibschmerzen, Schwindel und Ohrensausen ein. Nach 10 Std. hörte Patient auf beiden Ohren nichts mehr und kurze Zeit danach trat Erblindung beider Augen auf. Später wieder Rückgang der Erscheinungen bis auf eine deutliche Herabsetzung der Hörfähigkeit auf einer Seite, die noch nach einem halben Jahr nachweisbar war.

Ein ähnlicher Fall wird von *Evers* bei einer 40jährigen Frau beschrieben. Nach Überdosierung stellten sich Müdigkeitsgefühl, schlafähnliche Zustände, Übelkeit, Erbrechen, Drehschwindel, plötzliche Gehörsabnahme und Gesichtsausfall ein. Sämtliche Erscheinungen bildeten sich nach kurzer Zeit zurück, mit Ausnahme der Hörstörung, die noch viele Wochen später als starke Verkürzung der Hördauer für hohe Stimmgabeln nachweisbar war. Bemerkenswert ist auch hier die angeblich vorhandene Schädigung des Sehnervens.

Die in diesen Fällen eingenommene Dosis überschreitet, ebenso wie in dem eigenen mitgeteilten Fall, die für die meisten tödlichen Vergiftungen eingenommene Menge. Daß trotzdem kein letaler Ausgang erfolgte, dürfte

auf eine sehr langsame Resorption von seiten des Magen-Darm-Kanals zurückzuführen sein. Darauf deuten auch die sich bessernden Erscheinungen nach der Magen-Darmentleerung hin.

Von *Hillenbrand* wird ein Fall mitgeteilt, bei dem erst durch wiederholte Verabfolgung von *Chenopodium-Ol* bei einer 56jährigen Frau Schädigungen auftraten, die als Innenohrschwerhörigkeit mäßigen Grades ohne nachweisbare Störung des Gleichgewichtsapparates diagnostiziert wurden. Dabei betrug die erste Gabe die 6fache, die wiederholte nach 3 Wochen gegebene Menge, die 5fache Maximaldosis. Im Zusammenhang mit der hier erfolgten Verabreichung des Mittels in Tropfenform wird auch auf Schwankungen des spez. Gew. von *Oleum Chenopodii* hingewiesen, die natürlich nicht ohne Einfluß auf die Dosierung des Mittels bleiben.

Oppikofer's Fall betrifft eine 31jährige Frau, die 18,0 *Oleum Chenopodii* wegen Oxyuren auf einmal zu sich nahm. Bereits nach drei Stunden war sie hochgradig schwerhörig und erbrach unter Drehschwindel. Am nächsten Tag stellte sich vollkommene Taubheit ein. Noch nach Monaten war verkürzte Knochenleitung, positiver Rinne, Verkürzung der hohen Töne und hochgradige Schwerhörigkeit, Flüstersprache nur am Ohr feststellbar. Der Vestibularis war erregbar.

Aus diesen Mitteilungen geht hervor, daß bei *Chenopodiumöl*-Vergiftungen auftretende Störungen des Gehörs in der Hauptsache vom Cochlearis als dem empfindlicheren Ast ausgehen, wenngleich auch der Vestibularis im Sinne einer Übererregbarkeit oft in Mitleidenschaft gezogen ist. Jedoch ist die Beteiligung des Vestibularis meist nur von geringer Dauer, während die Hörstörungen von anhaltender, wenn nicht gar dauernder Persistenz zu sein pflegen.

Literatur.

Evers, H.: Dtsch. med. Wschr. 1921, 857. — *Groß, H. J.*: Dissertation Kiel 1947 (dort weitere Literaturangaben). — *Hillenbrand, K.*: Münch. med. Wschr. 1932, 1152. — *Hindemith, H.*: Slg. v. Vergift.fällen 11, 1943. *Oppikofer*: Korrr.-Blatt f. Schweizer Ärzte XLIX 1919.

Referent: G. W. *Jacobi*, Kiel, Hospitalstr. 20, Pharmakol. Institut d. Univ.

A. 998.

Vergiftung mit Lorcheln (*Helvella esculenta*).^{*}

Von

KONRAD STUHLFAUTH und FRITZ JUNG.

Das Auftreten von Speiselorcheln im Unterkunftsbereich einer Feldtruppeneinheit in Lappland führte zu einer größeren Anzahl typischer Lorchelvergiftungen. Irrtümliche Bezeichnung der Pilze als Morcheln (*Breitmorchel*) hatten zur Nichtberücksichtigung der bekannten Zubereitungsvorschriften geführt. Nach entsprechender Belehrung kamen keine Vergiftungen mehr vor.

Die wichtigsten Einzeldaten der verschiedenen Erkrankungsfälle sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

^{*} Zum Druck eingegangen 1944, gekürzt abgedruckt in Klin. Wschr. 1947, S. 312.

Nr.	Name	Zubereitungsart	genossene Pilzmenge	Zeit bis zu den ersten Erscheinungen	Dauer der Krankheit	Haupterscheinungen der Vergiftung a) Gelbsucht, b) Erbrechen, sonstige Erscheinungen
1	2	3	4	5	6	7
1	B.G.c	Kochen	2 gehäufte Eßlöffel	6 Std.		Leibschmerzen, Durchfall
2	D.W.	Kochen, Braten	500 g	20 Std.	36 Std.	a) (+) b) + Schwindelanfall
3	W.H.	Braten	500 g	15 Std.	20 Std.	a) (+) b) + Schwindelanfall, dunkler Urin
4	A.W.	Kochen	1/2 Kochgeschirr und Kochwasser	12 Std.		Schwindelanfälle, vergl. Krankengeschichte
5	A.K.	Braten	1 Untertasse	10 Std.	6 Tage	a) + b) + Kopfschmerz, Schwindel
6	H.F.	Kochen	1 Kochgeschirr und Kochwasser	10 Std.	3 Tage	b) ++
7	G.G.	Kochen	1 Kochgeschirr und etw. Wasser	20 Std.	1 Tag	b) + Übelkeit
8	E.S.	Kochen	Angebl. nur zubereitet (Dämpfe!)	1 Std.	12 Std.	Kopfschmerz, Brechreiz
9	J.G.	ohne Kochen in Fett gedünstet	1 Teller	2 Std.	7 Tage	b) + Erbrechen, Magenschm., Pulsverlangsamung, Schwächegefühl, Temp. 37,5
10	R.P.	ohne Kochen in Fett gedünstet	1 Teller	2 Std.	7 Tage	b) + a) + b) + Schwächegefühl, Temperatur 37,5, 5
11	S.S.	Kochwasser entfernt	1 Liter Suppe	8 Std.	8 Tage	a) (+) b) + Erbrechen bitteren grünen Schleims, Pulsverlangsamung (40 p. m.), Leber vergrößert
12	K.B.	Kochwasser entfernt	3/4 Liter Suppe	9 Std.	2 Tage	b) + Übelkeit, Magenschmerzen, Schwächegefühl
13	M.H.	Kochwasser entfernt	3/4 Liter Suppe	10 Std.	4 Tage	b) + Schwächegefühl, Magendruck, Pulsverlangsamung
14	A.E.	Kochwasser entfernt	3/4 Liter Suppe	12 Std.	6 Tage	b) + Schwächegefühl, Pulsverlangsamung, Übelkeit u. Magendruck
15	M.S.	Kochwasser entfernt	1/2 Liter	18 Std.	6 Tage	b) + Schwächegefühl, Pulsverlangsamung, Übelkeit u. Magendruck
16	A.S.	Kochwasser entfernt	1 Liter	10 Std.	1 Tage	siehe Nr. 15

Nr.	Name	Zubereitungsart	genossene Pilmenge	Zeit bis zu den ersten Erscheinungen	Dauer der Krankheit	Haupterscheinungen der Ver- giftung a) Gelbsucht, b) Erbrechen, sonstige Erscheinungen
1	2	3	4	5	6	7
17	P. W.	Kochwasser entfernt	$\frac{3}{4}$ Liter	22 Std.	1 Tage	siehe Nr. 15
18	O.	Pilze in Brühwasser geschmort, dieses verzehrt	1 kg	4 Std.	11 Tage	a) + b) + siehe Nr. 15
19	S.	s. Nr. 18	1 kg	10 Std.	9 Tage	a) (+) b) + siehe Nr. 15
20	F.	s. Nr. 18	$\frac{1}{2}$ kg	8-10 Std.		a) + b) + Übelkeit
21	S.	Kochen (Kochwasser verzehrt)	1 kg	6-8 Std.	4 Tage	b) + Übelkeit
22	J. B.	Kochen Brühwasser nicht gut entfernt	an 3 Tagen je $\frac{1}{2}$ kg	12 Std. (nach letzter Pilmahlzeit)	12 Tage	a) (+) b) + Schwindelgefühl, Übelkeit
23	E. B.	Kochen u. Schmoren	$\frac{1}{2}$ kg	s. Nr. 22	11 Tage	b) + Übelkeit
24	E. B.	Kochen, Kochwasser eingesmort	$\frac{1}{2}$ kg	11 Std.	11 Tage	a) + b) + Übelkeit, Schwächegefühl, Temperatur erhöht
25	P. G.	wenig Brühwasser mitgenossen	$\frac{1}{2}$ kg	12 Std.	11 Tage	a) (+) b) + Übelkeit, Temperatur leicht erhöht
26	R.	Kochen, Brühwasser genossen		24 Std.		a + Unwohl, Appetitlos
27	K.		wie Nr. 22			a) (+) b) +
28	B.		wie Nr. 22			Erbrechen einer graugrünen schaumigen Brühe
29	W. O.	Brühwasser abgegossen	6 Löffel	12-24 Std.		a) (+) Appetitlos, dunkler Urin
30	v. H.	Gekocht mit Kochwasser	$\frac{1}{2}$ kg	10 Std.	8 Tage	a) + b) + Übelkeit, mittelstarke Gelbsucht
31	W.	wie Nr. 30	$\frac{1}{2}$ kg	10 Std.	8 Tage	siehe Nr. 30
32	Th.	Kochwasser entfernt		36 Std.	6 Tage	a) + Schmerzen in der Lebergegend, Leber vergrößert
33	Bo.	wie Nr. 32	$\frac{1}{2}$ kg	20 Std.	6 Tage	a) + b) + Leber vergrößert, 3 Tage lang Erbrechen

Bemerkungen: zu

1. Lorcheln als Zusatz zur Mittagskost.
2. 3 Personen haben ohne Folgen dieselben Pilze gegessen.
3. 3 Personen haben ohne Folgen dieselben Pilze gegessen.
8. 150 Mann haben je 200 g Pilze (ohne Abkochwasser) ohne Störung gegessen.
18. 8 Mann haben mitgegessen, ohne zu erkranken, O. hat jedoch mehr Soße zu sich genommen.
19. Wie bei Nr. 18.
21. 2 Mann aßen von denselben Pilzen ohne Kochwasser und blieben gesund.
22. 4 Mann aßen ohne Erkrankung dieselben Pilze.
29. 2 Mann haben ohne Störungen mitgegessen.
30. Takata / Ery-Resistenz norm.
31. Takata + Ery-Resistenz norm.
32. Urobilinogen / , Bilirubin. /.
33. Urobilinogen / , Bilirubin. +.

Außerdem 6 Fälle mit ähnlichen Erscheinungen in einem benachbarten Korps.

Fehlerhafte Zubereitung (Mitgenuß des Kochwassers als Soße oder Genuß der Pilze ohne Abbrühen) ist fast in allen Fällen die Ursache der Vergiftung. Bei den Patienten 18 und 21 tritt dies besonders deutlich hervor, da bei der Pilzmahlzeit nur diejenigen erkrankt sind, die auch die Soße gegessen hatten. Besonders aufgefallen ist auch, daß in einigen Fällen der Zubereitende erkrankt ist, während die an der Mahlzeit teilnehmenden Kameraden schadlos blieben. Das mag mit dem unvermeidlichen Kosten der Pilze zusammenhängen. Die eigentümlichen Angaben von Patient Nr. 8, er habe gar keine Pilze gegessen, sondern sie nur für seine Einheit gekocht, sind etwas unglaublich. Immerhin findet sich in der Literatur eine Angabe (1), daß Lorcheln ein alkaloidhaltiges ätherisches Öl enthalten. S. hätte dann beim Einatmen der Dämpfe das Gift aufgenommen, wie er auch meint.

Zwischen Latenzzeit der Vergiftung, Schwere der Erkrankung und Menge der aufgenommenen Pilze ließ sich keine eindeutige Beziehung feststellen. Dies beruht zunächst auf der außerordentlich verschiedenen Empfindlichkeit der Einzelmenschen gegen das Pilzgift, kann aber auch an einem wechselnden Giftgehalt der Pilze liegen. Von einzelnen Personen wurde auch angegeben, daß sie die Pilze ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen genossen hätten, ohne im mindesten erkrankt zu sein. Ein derartiges Urteil führt leicht zu einer Falscheinschätzung der Giftigkeit des Pilzes bei empfindlicheren Personen.

Der Verlauf der Vergiftung zeigt im allgemeinen keine großen Variationen: In den leichtesten Fällen (vgl. Nr. 29) traten am Tage nach der Pilzaufnahme leichtes Unwohlsein, Appetitlosigkeit und unklare Magenbeschwerden auf. Im Mund wurde von einzelnen ein schlechter Geschmack verspürt, auch störte häufiges Aufstoßen. Bei sehr eingehender Betrachtung konnte man am 2. oder 3. Tage manchmal einen geringen Subikterus der Skleren beobachten. Einzelne zeigten auch eine leichte Druckempfindlichkeit der Lebergegend. Im ganzen fühlte sich der „Kranke“ jedoch relativ wohl und auch dienstfähig.

In schwereren Fällen trat nach Ablauf der Latenzzeit eine ständig zunehmende Übelkeit mit Kopfschmerzen auf. Schließlich kam es zum Erbrechen, wobei grünlicher Schleim, sehr selten Pilzreste entleert wurden. Dieses Erbrechen konnte sich — manchmal sogar halbstündlich — bis zu

4 Tagen wiederholen. Gleichzeitig bestand eine starke Bradykardie. Schließlich kam es in einigen Fällen zu Durchfällen. Auch subfebrile Temperaturen wurden gelegentlich beobachtet.

Erhebliche Kopfschmerzen, Schwindelzustände und eine allgemeine Körperschwäche mit ausgeprägter willensmäßiger Apathie, u. U. ein Zustand wie nach einem erheblichen Alkoholexzess, bestimmen dann das Zustandsbild des Kranken. Am 2. und auch 3. Tag nach der Vergiftung hält der Zustand in dieser Weise, jedoch unter Entwicklung eines mehr oder minder eindrucksvollen Ikterus, unverändert an. Im gesamten Oberbauch, besonders in der Magen- und Lebergegend tritt ein sehr lästig empfundenes Druckgefühl, oft auch richtiger Schmerz auf. Objektiv besteht bei schwereren Fällen eine Lebervergrößerung.

Der Urin ist schon am Morgen nach der Vergiftung auffällig dunkel, auch enthält er Urobilinogen in großen Mengen. Später kommt auch Bilirubin dazu. Auch Eiweiß kann in kleinen Mengen ausgeschieden werden. Zucker bleibt negativ. Die Takatareaktion wird in schwereren Fällen ebenfalls positiv. Im Verlauf der nächsten Tage tritt dann allmählich wieder Besserung und rasch vollständige Erholung ein.

In 2 Fällen kam es zu wirklich schweren, fast letalen Vergiftungen, wovon wir selbst den folgenden bis zur Heilung beobachten konnten:

Der Gefreite A. W. ist mit seinen Bunkerkameraden am 10. 6. abends ein gebratenes Lorchelgericht und trinkt anschließend das wohlsmekende, mit Fett angerührte Kochwasser (etwa 1,5 Liter). 3 Stunden später stellen sich starke Magenschmerzen, Übelkeit und Erbrechen ein. Am anderen Morgen wird wegen Fortbestehens seiner Oberbauchschmerzen und des Erbrechens sein Magen vom Truppenarzt ausgepumpt. Speise- bzw. Lorchelreste kommen nicht mehr heraus. Abgeführt wird Pat. richtigerweise nicht. Übelkeit, öfteres Erbrechen und die Oberbauchschmerzen bleiben auch am 12. 6. bestehen. Seine Kameraden bemerken, daß die Augen leicht gelb werden. Am 13. 6. wird er dösiger, redet verworren und wird mittags zum Hauptverbandsplatz eingewiesen.

Bei der Aufnahme ist Pat. nur durch lauten Anruf aus seiner Benommenheit zu erwecken. Beginnende allgemeine Unruhe. Noch guter K.-Zustand. Pupillen sehr weit, Lichtreaktion pos. Mäßiger Ikterus der Skleren und Haut. Lunge und Herz klinisch o. B. RR 115/80. Leber 2 Querfinger verbreitet, stark druckschmerzhaft. Milz o. B. Reflexstatus o. B. Im Urin: Alb. neg. Sacch. neg. Sediment: einige Leukocyten und Erythrocyten.

Urobilinogen + + +, Urobilin (+), Bilirubin (+), Benzidinpr. + +.

Verlauf: Nach 3 Stunden tiefes Koma, stärker werdende Unruhe, beginnende Tachykardie. Ein Versuch, die Unruhe mit S E E schwach zu bekämpfen, führt zu Cheine-Stokescher Atmung. Erfolgreiche Kompensation mit 1 Amp. Lobesym. Abendurin: Aussehen wie Malaga, Alb. neg., Sacch. neg. Sed.: zahlreiche Zylinder und Leukoc. Einige Erythrocyten. Urogen. + + +, Urobilin + Bilirubin +, Benzidinpr. +.

Therapie: Dauertropfinfusion: 2000 ccm Tutofusin, 250 ccm 40 % Traubenz., Sympathol., Strophantin, Euphyllin.

Am 14. 6. steigt die motorische Unruhe bis zu einem Dauererregungszustand, in dem W. hauptsächlich mit dem Kopf und Oberkörper nach beiden Seiten schlägt, dazu grimassiert und Blickkrämpfe mit Blick nach rechts oben zeigt. Zeitweise richtiger Klonus mit Schüttelbewegungen auch der Glieder, Trismus der Gesichtsmuskulatur. Zunehmende Tachykardie bis 140 p. m. Langsamer Temperaturanstieg bis 38,2 abends. Zunahme des Ikterus, Leber nicht mehr vergrößert. Anurie während des ganzen Tages. Pupillen maximal weit. Lichtreaktion pos.

Blutbild: Leukoc.: 15 700/—, —/—, —, 10, 75/4, 11/1) Anisocytose. Blutungszeit 30 Min. Blutkörperchenresistenz 0,475—0,300.

Abendliche Gaben von 4 mal 0,5 Luminale Natrium: ohne wesentliche beruhigende Wirkung. Therapie: i. v.: 5000 Tutofusin, 500 ccm 40 % Traubenz., Strophantin, Sympatol, Euphyllin. Bluttransfusion 250 ccm, 4 ccm Campolon.

Am 15. 6. schafft eine Suboccipitalpunktion (St.-A. Dr. Seiler, berat. Internist der Armee) vorübergehend Beruhigung. Liquordruck stark erhöht. Liquor: o. B. Nach 3 Stunden besonders starker Erregungszustand. Reflexstatus bis auf einen zeitweise pos. Babinski rechts immer o. B. Jetzt wird auch die infolge der motorischen Unruhe schon auf durchschnittlich 30 p. m. gesteigerte Atmung vertiefter und noch mehr beschleunigt. Vorübergehend bis auf 48 p. m. Gegen Abend 3 mal 1/2 ccm SEE schw. bringt leichte Beruhigung. Puls dauernd 120—140 p. m. Temp.: 38,5. Ikterus jetzt massiv. Urinsekretion kommt wieder in Gang: 1700 ccm. Urin: Alb. neg. Leukoc. und Erythrocyt. vermehrt. Einzelne gran. Zylinder. Urogen ++, Urobilin +, Bilirubin +, Benzidinprobe neg. Serumbilirubin direkt +, indirekt 12,8 mgr%. Takata-Ara und Gröschke Reaktion stark pos. Blutbild: Hgb.: 64 %, Erythrocyt. 2,90 Mill. F. J. 1,1. Leukoc. 18 100. /—, —, —, 1,82/8,9/. Im Ausstrich vereinzelte Normoblasten. Therapie: 1500 Tutofusin, 150 40 % Traubenz., Strophantin, Sympatol, Euphyllin, Bluttransfusion 350 ccm.

Am 16. 6. Immer noch motorische Unruhe. Gegen Abend bereits halbstündliche Pausen. Tachypnoe zwischen 30 und 40 p. m. Temp. um 38,0. Urinsekretion 1270 ccm. Jetzt erstmals Alb. pos. (1,5 %). Sed.: Gallenfarbstoffe unverändert. Leber nur noch normal groß. (4 ccm Hepatrat). Unverändert massiver Ikterus. Therapie: Nährklistier: 500 ccm Tutofusin, 300 Traubenzucker, 2 Eier.

Am 17. 6. Pat. morgens ganz ruhig. Blickt manchmal erstaunt um sich. Trinkt und isst mit Appetit. Sagt plötzlich: „Tut doch das rote Fenster weg, das scheint so blutig rot“. Rasche Erholung. Puls- und Temp.-Abfall. Urinmenge 1510 ccm, Alb. pos. (0,3 %). Sed. u. Gallenfarbst. unverändert. 19. 6. Deutlicher Rückgang der Gelbsucht. Noch zeitweise schläfrig. Urinbefund unverändert. Temp. subfebril. Puls normal. Bei Abklingen des Ikterus wird eine starke Blässe sichtbar. 21. 6. Leber jetzt auffälligerweise wieder 2 Querfinger verbreitert. Es besteht eine Coli-Cystitis. Pat. steht auf. 25. 6. Immer noch Schwäche und Blässe, Subikterus. BSG 41/68. Hgb.: 56 %, Erythrocyt.: 2,10 Mill. F. J. 1,33, Leukoc. 13 300/1,1/—, —, 2,61/29,6.

27. 6. Unveränderter Allgemeinzustand. Leber kaum mehr vergrößert. Sternalpunktion: Starker Zellreichtum. Myelo- und metamyelozytäre Markreaktion. Leukocyten toxisch verändert (Doz. Dr. Thaddea-Berlin). Therapie: 3 mal 2 Ferrostabil. 29. 16. Leber und Milz o. B. Kein Ikterus mehr. Unveränderter Allgemeinzustand. Urin: Sed.: reichl. Leukoc. Urobilinogen schw. pos. Hgb.: 64 %. Erythrocyt. 3,17 Mill. P. J. 1,0. Leukoc. 10 200/1,5/—, —, 3,45/37,9/. Blutungszeit: 2,5 Min. Blutgerinnung 7 Min. Ser. Bil.: dir. neg. indir. norm. 2. 7. Unveränderter Schwächestand und Blässe. Hgb.: 61 %. Erythrocyt.: 3,10 Mill. F. J. 0,99. Leukoc. 7900/1,1/—, —, 3,33/49,11/. Thrombocyten 260 000, noch Aniso-Poikilocytose.

Sternalpunktion: Myeloische Reaktion abgeklungen. Es fällt das fast völlige Fehlen der roten Zellreihe auf. (Doz. Dr. Thaddea-Berlin.) Therapie: Außer Ferrostabil jetzt täglich 2 ccm Campolon. 8. 7. Schwächestand hebt sich langsam. Leber, Milz o. B. BSG.: 8/22, Hgb.: 65 %. Erythrocyt. 3,20 Mill. F. J. 1,0. Leukoc. 9000/2,2/—, —, 1,5,46/45,3/. 13. 7. Rückgang der Blässe und Schwäche. Wohlbefinden. Hgb.: 71 %. Erythrocyt.: 3,50 Mill. F. J. 1,0. Leukoc. 9700/—, 2/—, —, 1,40/53,5/. Blutungsdauer 3 Min. Blutgerinnungszeit 5 Min. Thrombocyten 280 000. 17. 7. Hgb.: 78 %. Erythrocyt.: 3,70 Mill. F. J. 1,05, Leukoc. 9300/1,5/—, —, 4,2/47,20. 7. Hgb.: 85 %. Erythrocyt.: 4,37 Mill. F. J. 0,99. 21. 7. Entlassung mit völlig normalem Organbefund.

Seit dem Sammelbericht Kärber (2) findet sich kein Vergiftungsfall in der Literatur mehr (abgesehen von zwei gleichzeitig publizierten Fällen, bei denen es zu schweren Leberschäden mit letalem Ausgang kam (3).

¹ bedeutet //Basophilie, Eosinophilie/Myeloblasten, Myelocyten, Stabkernige, Segmentkernige/Lymphocyten, Monocyten//.

Unsere Beobachtungen schließen sich an die Angaben von *Kärber* durchaus an. Hämolytische Prozesse treten bei leichten und mittelschweren Helvella-Vergiftungen des Menschen nicht in Erscheinung. Ev. sind sie in den ersten Stadien vorhanden, wie auch bei W., wo auch nur am Aufnahmetag (3 Tage nach der Lorchelmahlzeit) eine Hämoglobinurie nachweisbar war. (Auch der plötzliche Absturz des Hgb. auf 56 % und der Ery auf 2,10 Mill. ohne äußere Blutung beweist die Hämolyse.) Wahrscheinlich sind diese hämolytischen Prozesse früher nur infolge von Versuchsergebnissen an einem ungeeigneten Vergleichsobjekt (Hund) überbewertet worden. Helvella ist demnach im wesentlichen ein Lebergift. Doch scheinen sich bei Aufnahme größerer Giftmengen, oder bei empfindlicheren Personen auch Wirkungen zu zeigen, die man nicht nur auf die Leberschädigungen beziehen kann. Einmal zeigt der Erregungszustand bei W. nicht nur die Züge eines agitierten Coma hepaticum.

Die klonusartigen Bewegungen, die Blickkrämpfe, die im Gegensatz zum acidotischen Leberkoma so wesentlich beschleunigte Atmung und das vorübergehende Auftreten von Fremdreflexen (Babinski) weisen auf eine direkte zentrale Giftwirkung hin. Schließlich zeigt der weitere Verlauf der Vergiftung bei W. eine Schädigung der Blutregeneration, da nach dem Absturz des Hgb.- und der Ery-Werte, die leicht hyperchrome Anämie mit Aniso- und Poikilocytose erst im Laufe eines Monats kompensiert werden konnte. Doch kann diese Wirkung zum größten Teil auf die Leberschädigung zurückgeführt werden (Ausfall des Castle-Fermentes), da erst massive Leberextraktgaben nach anfänglich wirkungslosem Eisen zu Kompensation führten. Ob auch eine direkte Schädigung des Knochenmarks durch das Helvella-Gift (wie bei vielen anderen Lebergiften) vorliegt, kann nicht entschieden werden. Die Störungen der Blutungszeit deuten außerdem noch eine direkte Schädigung der Kapillarwände an.

Literatur.

Aye: Arch. Pharmac. 271, 537, (1933). — *Hinrichs*: Slg. Vergift.fälle 3a, 1, (1932). — *Kärber*: Slg. Vergift.fälle 32, 3c, 1, (1931).

Prof. F. Jung, Berlin W 7, Dorotheenstr. 28.

C. 67.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. med. E. Keeser).

Schlafmittelvergiftungen in Hamburg (1945—1948).

Von

CHRISTIAN COMMERELL und KLAUS SOEHRING.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 15. November 1951.)

Die Jahre 1945—1948 brachten infolge der durch die allgemeinen Wirtschaftsverhältnisse in Deutschland bedingten ungeheuren Umwälzungen auch Erscheinungen mit sich, welche sich u. a. in der Zahl der Vergiftungen widerspiegeln. Hunger und Not charakterisierten die Lage des Bevölkerungsdurchschnitts. Es erschien daher interessant, Untersuchungen über

die häufigste Art von Vergiftungen, und zwar solche mit Schlafmitteln, auf statistischer Grundlage durchzuführen:

Obwohl die Vergiftungen durch Schlafmittel infolge ihrer Häufigkeit — ihr Anteil an den Selbstmordziffern ist beachtlich — von nicht geringer sozialer Bedeutung sind, wurden sie doch offenbar relativ selten zum Gegenstand größerer zusammenfassender Untersuchungen gemacht.

In der einschlägigen Literatur finden sich nur fünf solcher Sammelberichte, von denen vier aus dem Ausland stammen. Der letzte erschien vor neun Jahren, der letzte deutsche sogar vor 18 Jahren.

Es schien daher lohnend, diese Untersuchungen wieder einmal aufzunehmen, zumal der hier gewählte Zeitraum der Jahre 1945 bis 1948 auf Grund der besonderen Verhältnisse der Nachkriegszeit interessante Ergebnisse versprach.

Hamburg als kleines selbständiges Staatswesen mit seiner verhältnismäßig straffen und übersichtlichen Organisation des Gesundheitswesens schien zudem hierfür besonders geeignet.

Während die bisher veröffentlichten Berichte von *Leschke* (1931), Berlin, *Hendrych* (1934), Prag, *Balazs* (1934), Budapest, *Marri* (1939), Florenz, und *Hambourger* (1940), USA, sich jeweils auf die Beobachtungen einer oder mehrerer bestimmter Kliniken stützten, konnten wir dank der Unterstützung der Hamburger Behörden einen regionalen Überblick gewinnen, der gerade in sozialhygienischer Hinsicht ein klareres Bild gibt als die bisherigen Arbeiten.

Unser Material umfaßt 299 Todesfälle und 178 Erkrankungen aus den Akten der Gesundheitsbehörde sowie 173 Fälle der Psychiatrischen und Nerven-Klinik des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf, insgesamt also 650 Fälle, die sich durch Überschneidungen der letzten beiden Kategorien auf 609 Fälle vermindern.

I.

In den Jahren 1945 bis 1948 ereigneten sich im Bereich der Stadt Hamburg insgesamt 300 tödliche Schlafmittelvergiftungen, und zwar durchschnittlich fast genau 75 im Jahre.

Da beim Vorliegen einer unnatürlichen Todesursache eine Bestattung erst erfolgen darf, wenn kein gerichtliches oder polizeiliches Interesse an der Leiche mehr besteht und diese von der Staatsanwaltschaft und Gesundheitsbehörde freigegeben worden ist, dürfte diese Zahl für Hamburg zuverlässig sein.

Hervorzuheben ist, daß die Zahl dieser Todesfälle in den Berichtsjahren annähernd gleich hoch geblieben ist. Während *Lewin* (1929) für die Jahre 1900—1922 eine Zunahme der Giftselbstmorde um das 6- bis 7fache berichtet und *Pohlsch* und *Panse* (1934) in ihren Instituten eine Zunahme der akuten Schlafmittelvergiftungen von 31 Fällen im Jahre 1925 auf 125 im Jahre 1932 feststellen, ist diese Entwicklung nunmehr offenbar — wenigstens vorläufig — zum Stillstand gekommen. Einer der Gründe dafür dürfte darin liegen, daß sich die Zahl der Schlafmittel, vom Chloralhydrat 1869 ausgehend, über 17 im Jahre 1900 bis auf 54 im Jahre 1932 angewachsen, in letzter Zeit nicht wesentlich vermehrt hat.

Die Zahl der *nichttödlichen* Schlafmittelvergiftungen einwandfrei festzustellen, war praktisch unmöglich. Sie waren erheblich schwerer, vollzählig überhaupt nicht zu erfassen. Es handelt sich hier um die nicht übersehbare Menge derjenigen Vergiftungen, die, ohne je mit einer Behörde in Berührung gekommen zu sein, in Kliniken eingewiesen oder von vornherein nur in der Wohnung ärztlich behandelt wurden. Zu ihnen gehört ein großer Teil der Suicidversuche und speziell die Fälle chronischen Schlafmittelmisßbrauchs.

Um zu einer Gesamtzahl der Schlafmittelvergiftungen zu kommen, blieb somit nur der Weg der Schätzung, der zudem der Wahrheit näher kommen dürfte als jeder von vornherein zur Lückenhaftigkeit verurteilte Erfassungsversuch.

Nach Auskunft des „Bettennachweises“ der Stadt Hamburg erfolgt die Einlieferung der Erkrankten lediglich nach Maßgabe der freien Betten in das jeweils nächstgelegene Krankenhaus. Daß besonderen Wünschen des behandelnden Arztes oder der Angehörigen in gewissem Umfange nachgegeben wird, ist nicht zu bezweifeln. Soweit in den Polizeiakten angegeben, erfolgten wohl aus diesem Grunde fast 40 % der Einlieferungen von Schlafmittelvergifteten allein ins Universitätskrankenhaus Eppendorf und ins Allgemeine Krankenhaus Barmbeck. Man kann daher in den Jahren 1945 bis 1948 mit rund 500—550 Krankenhauseinweisungen rechnen, die ohne polizeilichen Vorgang geblieben sind.

Rechnet man zu den 56 Fällen von chronischem Abusus und Vergifteten mit echten Geisteskrankheiten, die in der Psychiatrischen und Nerven-Klinik des Universitätskrankenhauses Aufnahme fanden, für die übrigen vier größeren Nervenkliniken Hamburgs rund 200 weitere solche Fälle hinzu, so ergibt sich eine Schätzzahl von etwa 1300 Schlafmittelvergiftungen im Laufe der letzten vier Jahre, d. h. etwa 300—350 Vergiftungen pro anno, die sich allerdings noch um die von den praktizierenden Ärzten behandelten — leichteren — Erkrankungen erhöht.

Diese Zahl erscheint im Hinblick auf die festgestellten 300 Todesfälle glaubhaft, wenn man die Letalitätswerte anderer Autoren zum Vergleich heranzieht. Während *Lewin* (1929) die Letalität für Veronal auf 40 % schätzte, gaben *Leschke* (1931) für Veronal und Luminal 25 % und *Marri* (1939) 20 % an.

II.

Die weit überwiegende Zahl der Schlafmittelvergiftungen stellen *Selbstmorde oder Selbstmordversuche* dar.

Schon *Leschke* (1931) stellte unter 104 Fällen nur 5 Unfälle fest. Auch nach *Marri* (1939) erfolgte die Mehrzahl der von ihm aufgenommenen Vergiftungen *suicidi causa*. *Poblich* und *Panse* (1934) fanden ebenfalls unter ihren Fällen fast nur Selbstmordversuche, wie auch *Starkenstein*, *Rost* und *Pohl* (1929) als Vergiftungsgrund meist Suicidversuche, seltener Verwechslungen feststellten. Ihnen schließt sich *Fühner* (1943) an, der die Schlafmittel als die in Deutschland zum Selbstmord meistgebrauchten Arzneimittel bezeichnet.

Neureiter, *Pietrusky* und *Schütt* (1940) schreiben den Schlafmitteln sogar 40,7 % der zum Zwecke des Selbstmordes erfolgten Vergiftungen zu.

Nach Angabe der Hamburger Polizeiakten standen 478 Suiciden und Suicidversuchen nur 53 Unfälle und 5 Morde gegenüber.

Bei den Morden handelte es sich ausnahmslos um Kinder, die im Zusammenhang mit einem Selbstmordversuch der Eltern vergiftet wurden, so daß sie mit einem gewissen Recht in der Auswertung den Selbstmorden zugerechnet werden konnten.

Bei kritischer Betrachtung der sogenannten „Unfälle“ entstand allerdings der Eindruck, daß ein erheblicher Teil davon zu den Suiciden und Suicidversuchen gehört. Eine gewisse Tendenz, die Vergiftung als Unfall hinzustellen, ist zweifellos vorhanden und dürfte auf gesellschaftlichen und religiösen Gründen basieren.

Auch die Suchten gehören ihren Motiven nach im allgemeinen mehr zu den Selbstmordversuchen als zu den vom blinden Zufall abhängigen Unfällen.

Als echte Unfälle sind eigentlich nur Verwechslungen z. B. in der Trunkenheit zu bezeichnen. Im Falle von Überdosierungen, wie z. B. bei der fälschlichen Benutzung zur Schmerzbekämpfung ist die Grenze zum Selbstmordversuch bereits schwer zu ziehen.

Wie gering der wahre Prozentsatz der Unfälle durch Schlafmittel ist, beweisen die Entlassungsdiagnosen der Psychiatrischen und Nerven-Klinik des Universitätskrankenhauses, die von 173 Schlafmittelvergiftungen nur 3 als „Unfall“ bezeichneten.

III.

Die Bedeutung der tödlichen Schlafmittelvergiftungen gemessen an der Gesamtzahl der Todesfälle ist gering; innerhalb der *Selbstmordstatistik* jedoch spielt diese Todesart eine nicht unbeträchtliche Rolle.

	Sterbefälle	Selbstmorde	tödl. Schlafm.-Verg.
1945	21 829	510	72
1946	22 258	533	82
1947	18 968	527	74
1948		531	72

In Prozentsätzen ausgedrückt ergab sich daher folgender Anteil der Schlafmittelvergiftungen:

	an den Sterbefällen	an den Selbstmorden
1945	0,33 %	14,1 %
1946	0,36 %	15,3 %
1947	0,39 %	14,0 %
1948		13,6 %

IV.

Bei Gegenüberstellung der *Geschlechter* ergab sich für die Beteiligung an Selbstmorden einerseits und an tödlichen Schlafmittelvergiftungen andererseits folgendes Bild:

	Selbstmorde		tödl. Schlafm.-Vergiftungen	
	männl.	weibl.	männl.	weibl.
1945	64 %	36 %	30 %	70 %
1946	57 %	43 %	38 %	62 %
1947	58 %	42 %	45 %	55 %
1948			39 %	61 %

Demnach fanden wir bei den Selbstmorden durchschnittlich 60 % Männer und 40 % Frauen, bei den letalen Schlafmittelvergiftungen jedoch etwa das umgekehrte Verhältnis.

Im Durchschnitt ergab sich also in den Jahren 1945—1948 für Schlafmittelsuicide ein Anteil an der Gesamtzahl der Selbstmorde für das männliche Geschlecht von nur 5,4 %, für das weibliche dagegen von 8,5 %.

Noch eindringlicher wurde dieser Unterschied, wenn auch die Selbstmordversuche durch Schlafmittel mit einbezogen wurden: auf das männliche Geschlecht kamen 191, auf das weibliche 418 Vergiftungen; es ergab sich also ein Verhältnis von 1:2,2.

Bei Trennung auch der allgemeinen Selbstmordziffern nach Geschlechtern verschob sich dieses Verhältnis sogar noch weiter. Von männlichen Suicidfällen entfielen auf Schlafmittelvergiftungen nur 9,1 %, von weiblichen jedoch 22,1 %, also das Zweieinhalbfache. Das bedeutet, daß *unter den Selbstmördern von 100 Männern 9, von 100 Frauen aber 22 suicidii causa zum Schlafmittel gegriffen haben.*

Diese Zahlen beweisen überaus deutlich, welche besondere Rolle die Schlafmittel für Selbstmorde bei Frauen und Mädchen spielen, und um wieviel häufiger sie als Suicidmittel von diesem benutzt werden als vom männlichen Geschlecht.

V.

Die *monatliche Häufigkeit* der Schlafmittelvergiftungen unterliegt gewissen Schwankungen, die mit denen der allgemeinen Selbstmorde parallel laufen dürften. Sie hängen offensichtlich einerseits von der Jahreszeit ab, — wieweit auch klimatische und meteorologische Bedingungen maßgebend sind, läßt sich schwer übersehen. Andererseits spielen die politische und wirtschaftliche Lage eine wichtige Rolle. So fanden die besonderen Ereignisse der Kriegs- und Nachkriegszeit in den Monatskurven der einzelnen Berichtsjahre ihren charakteristischen Niederschlag, während sich die in „normalen“ Zeiten wohl stärker maßgebenden *jahreszeitlichen* Schwankungen erst bei Zusammenfassung der Jahre 1945—1948 erkennen ließen (Abb. 1).

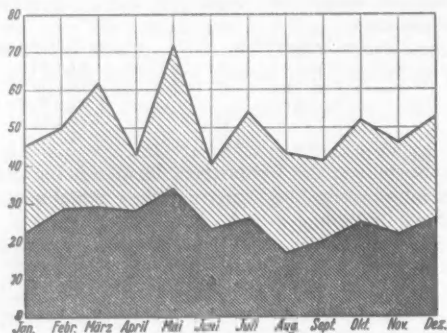


Abb. 1

Monatliche Häufigkeit der Schlafmittelvergiftungen
im Zeitraum 1945—48.

Wenn die hier ausgewerteten Fälle auch keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben können, so bestätigten und differenzierten sie doch das Bild, das die komplett erfaßten Todesfälle boten.

Bei Zusammenfassung sämtlicher Schlafmittelvergiftungen der genannten Jahre zeigte sich eine besondere Frequenz in den Frühjahrsmonaten, insbesondere im März und Mai. Letzterer weist den Höchstwert der Kurve auf, die anschließend im Juni, bei den Todesfällen erst im August, ihren Tiefstand erreicht, um in den Herbst- und Wintermonaten erneut langsam anzusteigen.

Tabelle 1.

Monatliche Häufigkeit der Schlafmittelvergiftungen in den Jahren 1945, 1946, 1947 und 1948

Monat	1945	1946	1947	1948	Monatl. insges.
Januar	6	9	13	18	46
Februar	9	18	10	13	50
März	14	24	11	13	62
April	9	12	10	12	43
Mai	25	14	15	15	69
Juni	14	7	11	8	40
Juli	8	13	20	13	54
August	8	11	11	13	43
September	7	8	13	13	41
Oktober	13	6	14	19	52
November	16	7	15	8	46
Dezember	16	15	13	9	53
Jährlich insgesamt	145	144	156	154	599

Im Gegensatz dazu sind die Zahlen der *einzelnen* Berichtsjahre (Tab. 1) derart verschieden und schwankend, daß es naheliegt, die Ursache für diese Unterschiede in den *Zeiterscheinungen* zu suchen. Es sei versucht, diese Schwankungen der Häufigkeit der Schlafmittelvergiftungen aus den wirtschaftlichen und politischen Ereignissen jener Zeit zu deuten.

In den Zahlen des Jahres 1945 spiegelt sich ganz offensichtlich der katastrophale Zusammenbruch am Ende des verlorenen Krieges in dem absoluten Höchststand der ganzen Nachkriegszeit im Mai. Dem starken Absinken in den Sommermonaten folgt ein stetiger Anstieg im Herbst und Winter, der mit der wachsenden Erkenntnis des wahren Umfangs der Katastrophe in allen ihren Auswirkungen und dem zunehmenden Einströmen der Flüchtlinge mit seinen Folgen erklärt werden könnte.

Der hohe Stand des März 1946 ist wohl mit der gerade damals außerordentlich schwierigen Ernährungslage in Verbindung zu bringen, die zu apathischem Pessimismus und damit zu besonderer Suicidbereitschaft führte.

Demgegenüber hat der harte Winter 1946/47 eigenartigerweise nicht zum Ansteigen der Schlafmittelvergiftungen geführt. Es scheint, als sei der

verzweifelte Lebenswille der Bevölkerung, der damals ein enormes Anwachsen der Kriminalität vor allem auf dem Gebiet der Kohlen- und Lebensmitteldiebstähle hervorrief, nicht das geeignete psychologische „Klima“ für Schlafmittelsuicide gewesen. Die Auswirkungen dieses Winters zeigen sich erst in den Monaten vor der nächsten Ernte infolge der angespannten Ernährungslage, der gegenüber eine „Selbsthilfe“, d. h. ein Ausweichen in die Kriminalität, für die Großstadtbevölkerung nicht möglich war.

Die Währungsreform, das hervorragende Ereignis des Jahres 1948, macht sich ebenfalls zunächst nicht durch Zunahme der Schlafmittelvergiftungen bemerkbar, wohl weil sich zunächst optimistische und pessimistische Erwartungen die Waage halten. Erst zwei Monate später, als Kopfquoten und Freikonten verbraucht sind, und nach Bekanntgabe der endgültigen gesetzlichen Regelung die Härte der Abwertungsmaßnahmen offenbar geworden ist, steigt die Kurve wieder an. Im Ganzen zeigt dieses Jahr aber schon eine gewisse Abflachung der Schwankungen.

Selbstverständlich können diese Ausführungen nur einen tastenden Deutungsversuch der Zusammenhänge darstellen und sind nur *cum grano salis* zu verstehen. Immerhin sind gewisse Wechselwirkungen zwischen dem Zeitgeschehen und den Schlafmittelvergiftungen nicht von der Hand zu weisen.

VI.

Das *Lebensalter* der Schlafmittelvergifteten war recht unterschiedlich und wechselnd. Ein klareres Bild ergab sich erst bei zusammenfassender Betrachtung größerer Zeitabschnitte. Die nach Monaten und Jahren geordneten Ergebnisse sowie eine Gesamtauswertung der Jahre 1945—1948 sind in Tab. 2 a und b beigelegt.

Tabelle 2a

*Lebensalters- und Zeit-Tabelle der Todesfälle durch Schlafmittel
in Hamburg 1945 bis 1948*

	bis 9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 u. ä.	mtl.
Januar	1	1	—	4	5	8	1	2	22
Februar	—	—	4	1	11	8	1	3	28
März	—	—	5	2	8	7	4	3	29
April	—	—	2	6	5	7	5	3	28
Mai	4	1	4	8	3	7	6	1	34
Juni	—	—	2	3	5	5	5	3	23
Juli	—	1	5	5	8	5	1	1	26
August	—	—	—	4	3	4	3	3	17
September	—	2	2	6	5	2	2	1	20
Oktober	—	—	4	5	5	5	3	3	25
November	—	1	2	3	5	4	4	3	22
Dezember	—	—	1	5	—	10	2	2	26
	5	6	31	52	69	72	37	28	300

Tabelle 2b

Lebensalters- und Zeit-Tabelle von 600 Schlafmittelvergiftungen
in Hamburg 1945 bis 1948

	bis 9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 u. ä.	mtl.
Januar	1	2	8	10	9	12	1	2	45
Februar	—	—	9	7	14	14	3	3	50
März	—	2	10	8	18	13	8	3	62
April	—	—	5	11	10	8	6	3	43
Mai	4	3	13	18	12	13	7	1	71
Juni	—	—	7	7	8	8	6	4	40
Juli	—	2	9	13	15	11	2	2	54
August	—	2	5	14	10	6	3	3	43
September	—	2	5	13	11	5	3	2	41
Oktober	—	1	11	12	12	9	4	3	52
November	—	3	7	9	12	8	4	3	46
Dezember	—	—	6	14	13	13	4	3	53
	5	17	95	136	144	120	51	32	600

Wenn Weichbrodt (1937) auf Grund von in Preußen 1929 angestellten Erhebungen berichtete, daß die Selbstmordhäufigkeit mit dem Lebensalter anstieg, so ergab sich hier — für die Schlafmittelvergiftungen — ein anderes Bild.

Über die Zahlenverhältnisse zwischen den verschiedenen Altersgruppen und den auf sie entfallenden Sterbefällen, Selbstmorden und tödlichen Schlafmittelvergiftungen, unterrichtet ein Blick auf nachstehende Tabelle. Da einerseits für alle untersuchten Jahre die gleichen Beobachtungen gemacht wurden, andererseits sich die Ergebnisse der Volkszählung vom 29. 10. 1946 als Grundlage boten, wurde das Jahr 1946 für die folgenden Berechnungen zugrunde gelegt:

Alter	Einwohner	Sterbefälle	Selbstmorde	tödl. Schl.-Vergift.
unter 10	193 284	2 205	—	—
10 bis 20	167 066	331	13	2
20 bis 30	158 643	569	23	7
30 bis 40	207 909	900	66	11
40 bis 50	249 024	1 598	91	20
50 bis 60	208 941	2 360	102	22
60 bis 70	143 287	4 037	95	13
70 u. älter	78 004	8 114	133	7

Hier zeigt sich nun ein deutlicher Unterschied. Während die Selbstmorde ähnlich den Sterbefällen mit zunehmendem Alter ansteigen, ist bei den Schlafmittelsuiciden eine auffallend starke Beteiligung der 40- bis 50jährigen unverkennbar, während in den höheren Altersstufen keine Zunahme zu beobachten ist.

Das gleiche ist im gesamten Beobachtungszeitraum von 1945 bis 1948 zu erkennen und gilt auch für die nicht tödlichen Schlafmittelvergiftungen (Tab. 3).

Tabelle 3.

Lebensalter der Schlafmittelvergifteten in den Jahren 1945–1948

Lebensalter	männlich			weiblich			Gesamtzahl
	tödlich	nicht tödlich	insg.	tödlich	nicht tödlich	insg.	
— 10 Jahre	1	—	1	4	—	4	5
10 — 20 Jahre	3	2	5	3	9	12	17
20 — 30 Jahre	8	15	23	23	48	71	94
30 — 40 Jahre	21	21	42	31	63	94	136
40 — 50 Jahre	28	21	49	41	54	95	144
50 — 60 Jahre	28	11	39	44	37	81	120
60 — 70 Jahre	18	6	24	19	8	27	51
über 70 Jahre	8	12	20	20	2	22	42
Zahl der Vergiftungen . .			203			406	609

Der große Anteil der 40–50jährigen ist also allein mit der derzeitigen Überbesetzung dieser Gruppen im Altersaufbau unserer Bevölkerung nicht zu erklären.

Diese Jahrgänge sind offenbar durch die Anforderungen der Kriegs- und Nachkriegszeit in ganz besonderem Maße psychisch belastet worden, so daß sie sowohl zum erhöhten Gebrauch von Schlafmitteln neigen als auch verhältnismäßig stark zum Suicid tendieren, woraus sich zwangsläufig eine besondere Gefährdung durch Schlafmittelvergiftungen ergibt.

VII.

Daß diese Besonderheiten der Altersschichtung auch bei Überprüfung des Familienstandes der Vergifteten ihre Auswirkungen zeigen mußten, liegt auf der Hand.

Im Gegensatz zu den Feststellungen Greither's (1939) sind hier die Verheirateten in der Überzahl. An den Gesamtzahlen der Bevölkerungsstatistik gemessen ist die relativ hohe Beteiligung der Verwitweten und Geschiedenen auffällig (siehe folg. Tab.).

Familienstand	Gesamtheit d. Einw.	30–50jährige	Schlafm.-Vergift.
verheiratet	50 %	76 %	51 %
ledig	38 %	12 %	25 %
verwitwet	8 %	5 %	17 %
geschieden	3 %	5 %	7 %

VIII.

Wenn Greither (1939) feststellt, daß bei den Selbstmorden in ihrer Gesamtheit Untersuchungen über die Berufszugehörigkeit von vornherein ergebnislos seien, so kann dies auf jeden Fall bei bestimmten Todesarten — wie z. B. den Schlafmittelvergiftungen — nicht ohne weiteres zutreffen.

Unterzieht man die Berufsangaben der hier erfaßten Fälle einer genaueren Durchsicht, so ergibt sich, wenn man bei Ehefrauen ohne eigenen Beruf den Beruf des Mannes zu Vergleichen mit heranzieht, folgende Verteilung:

Von insgesamt 377 Fällen mit Berufsangabe entfallen auf:

Kaufleute und kaufm. Angestellte	20	0/0
Büroangestellte	13	0/0
Handwerker	11,7	0/0
Arbeiter	8	0/0
Beamte	6	0/0
Hausangestellte	5,3	0/0
Freie Berufe (Akademiker, Künstler)	5	0/0
Rentner	4,5	0/0
Schiffahrt	4	0/0
Sonstige Berufe	7,4	0/0

Entsprechen diese Verhältniszahlen, besonders hinsichtlich der Kaufleute, kaufmännischen Angestellten und Büroangestellten auch ungefähr der beruflichen Zusammensetzung der Bevölkerung Hamburgs, so ist doch der Anteil der Arbeiter und Handwerker auffallend niedrig (gegenüber rund 50 % lt. Berufszählung vom 29. 10. 1946), andererseits der der Akademiker und Künstler recht hoch.

Bei der Auswertung der *Medizinalberufe*, zu denen hier auch alle Berufe gerechnet sein sollen, die mit Schlafmitteln beruflich in Berührung kommen könnten, waren besondere Überlegungen erforderlich.

Spielte nämlich in den Unterlagen der Gesundheitsbehörde und insbesondere der Kliniken die Angabe des Berufes im allgemeinen eine ziemlich untergeordnete Rolle, so daß dessen Eintragung oft von Zufällen abgehungen haben mag, so ist das bei den Medizinalberufen offensichtlich nicht der Fall. Im Gegenteil wurde hier auf exakte Angaben besonderer Wert gelegt. Daher kann angenommen werden, daß unter den in dieser Arbeit erfaßten Fällen so gut wie alle Angehörigen solcher Berufe klar gekennzeichnet sind. Der prozentuale Anteil der Medizinalberufe war deshalb nicht auf die Fälle mit Berufsangabe, sondern auf die Gesamtheit der vorliegenden Schlafmittelvergiftungen zu beziehen.

Für die bekanntgewordene Zahl von 55 Fällen errechnete sich so der immerhin *beträchtliche Anteil* von 9,0 %.

Zur näheren Erläuterung seien diese Fälle noch gesondert aufgeschlüsselt:

Ärzte	9	
Ehefrauen	6	
Zahnärzte	3	(davon 1 Zahnärztin)
Ehefrauen	—	
Studenten (cand. med.)	2	
Krankenschwestern	23	
Krankenpfleger	4	
Apotheker	1	
Ehefrauen	1	
med. u. chem. Laboranten	6	(davon 3 weibl.)

Den Feststellungen von *Poblich* und *Panse* (1934), daß Ärzte und Pflegepersonal an Schlafmittelvergiftungen nicht besonders beteiligt seien, kann demnach nicht beigelegt werden. Eine *besondere Gefährdung* der Medizinalberufe war im Gegenteil nach unseren Befunden *durchaus vorhanden!*

IX.

Die Feststellung des zur *Vergiftung benutzten Schlafmittels* war in vielen Fällen nicht mehr möglich. Boten bei den von der Gesundheitsbehörde erfaßten Suicidversuchen und nichttödlichen Unfällen die sorgfältig durchgeführten polizeilichen Vernehmungen, insbesondere der Vergifteten selbst, eine Fülle von Hinweisen, die sich sogar auf die exakte Angabe der Dosis erstreckten, so waren Häufigkeit und Genauigkeit dieser Angaben bei den Todesfällen schon weniger befriedigend. Im Material der Psychiatrischen und Nervenlinik des Universitätskrankenhauses fehlten diese für die klinische Behandlung ja meist bedeutungslosen Einzelheiten fast völlig.

Somit gelang es nur in 411 Fällen, die verwendeten Mittel festzustellen. Sie seien anschließend nach ihrer Häufigkeit geordnet aufgeführt:

Es wurden benutzt:

Veronal	123
Luminal	112
Phanodorm	93
Quadronox	21
Adalin	15
Allional	10
Medinal	7
Veramon	5
Noctal	4
Somnifen	4
Evipan	4
Prominal	3
sonstige Mittel	10 mal.

Bevor wir jedoch diese Zahlen zur Grundlage voreiliger Schlußfolgerungen machten, mußte die Zuverlässigkeit der aufgefundenen Angaben einer Kritik unterzogen werden.

Die Stellung des Veronals dürfte in Wahrheit nicht so dominierend sein, wie aus dieser Aufstellung hervorzugehen scheint. Es kann wohl angenommen werden, daß beim Fehlen näherer Hinweise bei der Feststellung des Tatbestandes nicht selten Barbitursäurevergiftungen schlechthin als „Veronalvergiftungen“ diagnostiziert oder von der Polizei konstatiert worden sind. Es ist ferner zu bedenken, daß es sich manchmal um mangelhaft gekennzeichnete Mittel aus ehemaligen Wehrmachtbeständen gehandelt haben mag, oder daß schließlich Aufschriften wie „Veronal-Na“ Anlaß zu Verwechslungen durch Laien geboten haben mögen. Auch kann bei Kombinationspräparaten mit Zusatz von Veronal dieses allein als wirksame Todesursache angegeben worden sein.

Da die Vermutung bestand, daß in Anbetracht der ungeordneten Verhältnisse der Nachkriegszeit bis zur Währungsreform die Auslieferung einzelner Schlafmittel ausgesetzt haben könnte, wurde bei einer Reihe von Hamburger Apotheken Umfrage gehalten. Es ergab sich, daß die Belieferung mit Schlafmitteln wohl unmittelbar nach der Kapitulation und vor

der Währungsreform erschwert war, ohne daß jedoch ein Mittel davon besonders betroffen gewesen wäre.

Wie schon hervorgehoben, waren die Polizeiakten der *Suicidversuche* am zuverlässigsten in ihren Angaben. Legt man diese einem Vergleich der Häufigkeit der verschiedenen Schlafmittel zugrunde, so dürfte man den wirklichen Verhältnissen wohl am nächsten kommen. Daß die weniger gefährlichen Mittel hier natürlich stärker vertreten sind, muß freilich berücksichtigt werden.

Es ergaben sich aus diesem Material nunmehr folgende glaubhafte Werte:

Veronal	30	= 20 %
Luminal	42	= 29 %
Phanodorm	45	= 31 %
Quadronox	5	= 3 %
Adalin	10	= 7 %
sonstige	22	= 15 %

Die Vorzugsstellung des *Phanodorms* wurde von Apothekern bestätigt. Sie mag dadurch begründet sein, daß nach der „Polizeiverordnung über Barbitursäureabkömmlinge“ vom 25. 11. 1939 die wiederholte Abgabe von Phanodorm (wie auch Allional, Evipan, Prominal, Veramon u. a. m.) innerhalb von sechs Monaten auf das gleiche Rezept zulässig ist, sofern dieses nicht einen gegenteiligen Vermerk des verordnenden Arztes trägt. Die Verbreitung des relativ stark wirkenden Phanodorms ist daher wohl leicht zu erklären.

Gegenüber den Untersuchungsergebnissen früherer Autoren ist sie jedoch immerhin überraschend. So fand *Balazs* (1934), allerdings in Ungarn, 1923 bis 1933 unter 1164 Schlafmittelvergiftungen nur 6 Phanodormfälle. In der „Sammlung von Vergiftungsfällen“ erschienen in den Jahren 1930 bis 1944 8 Einzelberichte über Phanodormvergiftungen. 1939 hebt *Kärber* bereits die Bedeutung des Phanodorms beim chronischen Schlafmittelmißbrauch hervor. Dieses Mittel scheint demnach in den letzten zehn Jahren ganz erheblich an Beliebtheit gewonnen zu haben.

Daß das *Luminal* eine führende Rolle unter den Schlafmitteln einnimmt, ist durch seine dem Veronal gegenüber erhöhte Wirksamkeit (0,25 g Luminal = 0,5 g Veronal und seine Verwendbarkeit als Sedativum („Luminaletten“) bedingt. Während *Lewin* schon 1929 auf seine besondere Gefährlichkeit bei Vergiftungen hinweist, meldet *Marri* (1939) aus Florenz für die Jahre 1923—1938 nur wenige solcher Fälle. Dagegen vermutet *Bachem*, Bonn, bereits 1932, daß Todesfälle infolge Luminalvergiftung weit häufiger seien, als in der Literatur registriert werde, wofür er besonders seine Verwendung als Antiepileptikum verantwortlich macht. *Balazs* (1934) fand bei seinen Untersuchungen 1923—1933 in Budapest das Luminal sogar als das am häufigsten zu Vergiftungen benutzte Schlafmittel, glaubte aber, daß dies nur für Ungarn gelte. Die Bedeutung des Luminals kann nach den hier gemachten Feststellungen nur unterstrichen werden.

Obwohl das *Veronal* infolge seines langsamen Wirkungseintritts, seiner langsamen Ausscheidung und damit verbundenen Kumulationsgefahr als

veraltet bezeichnet werden kann, ist es doch immer noch recht weit verbreitet. Die hervorragende Stellung, die es noch in den Berichten von *Leschke* (1926), *Lewin* (1929) und *Sieber* (1936) inne hat, scheint es aber doch nunmehr allmählich zu verlieren.

Quadronox wie auch *Veramon*, *Allional*, *Somnifen* und andere Kombinationspräparate von Barbitursäuren mit Aminophenazon spielen zum wenigsten unter den Vergiftungen keine große Rolle. Auf den Antagonismus zwischen Veronal und Pyramidon, der eine geringere relative Giftigkeit gerade bei größeren Dosen zur Folge hat, wurde von *Hendrych* (1934) hingewiesen. Daß diese Kombinationen trotz ihrer Rezeptpflichtigkeit sehr verbreitet sind, unterliegt keinem Zweifel, dürfen sie ja auf Grund der o. a. Polizeiverordnung sogar von Dentisten verschrieben werden.

Vergiftungen mit *Adalin* sind in Wahrheit erheblich seltener, als hier zum Ausdruck kommt; infolge seiner Harmlosigkeit führen sie fast nie ad exitum. Den allein in der Literatur bekannten von *Wojahn* (1937) angeführten vier Todesfällen sind auch aus dem hier vorliegenden umfangreichen Material nur zwei weitere Fälle hinzuzufügen, den einer 31jährigen Frau (Einzelheiten waren nicht zu ermitteln) und den eines 41jährigen Mannes, der nach Einnahme von nur 40 Tabletten (20 g) innerhalb von drei Tagen starb.

Wenn *Neureiter*, *Pietrusky* und *Schütt* (1940) den Anteil der *Barbitursäure* an den Schlafmittelvergiftungen für den Zeitraum von 1918—1936 mit 90 % angaben, so hat er sich offenbar seitdem noch weiter vergrößert und dürfte nach unseren Feststellungen etwa 96—98 % betragen.

Nicht unerwähnt bleiben soll eine nicht zu kleine Gruppe von Fällen, bei denen gleichzeitig mit den Schlafmitteln noch andere Mittel zum Selbstmord benutzt wurden. In das hier vorgelegte Material wurden allerdings nur solche Fälle aufgenommen, bei denen die toxische Wirkung der Schlafmittel eindeutig im Vordergrund stand. Unter diesen immerhin 40 Fällen überwog die Kombination mit *Kohlenmonoxyd* einerseits und mit *Morphin* andererseits. Seltener war die wahllose Einnahme aller nur irgend erreichbaren Medikamente, wenn sie auch ungeeignet zu dem beabsichtigten Zweck waren.

X.

Über die *Dosierung* der Schlafmittel ergab sich kein Bild, das zu eindeutigen Schlüssen berechnete könnte. Bei den Todesfällen waren die Angaben aus naheliegenden Gründen sehr lückenhaft und unzuverlässig, wenn sie auch im allgemeinen etwas höhere Werte zeigten als bei nicht-tödlichen Vergiftungen. Bei den polizeilich untersuchten Selbstmordversuchen und Unfällen waren die Angaben wesentlich genauer, enthielten jedoch in den seltensten Fällen das Tablettengewicht, ohne das gerade bei *Luminal* und *Veronal* die eingenommene Menge nicht ermittelt werden konnte.

Wie schon *Marri* (1939) betont, geht die Schwere der Vergiftung nicht immer mit der eingenommenen Dosis parallel. Vielmehr ist nach *Lewin* (1929) die Giftkonzentration in den lebenswichtigen Organen entscheidend, die einerseits von Herkunft, Alter und Zustand des Mittels, dem Feinheitsgrad des Pulvers, andererseits von der Resorptionsfähigkeit der Schleim-

häute, der individuellen Reaktionslage, dem Alter, Ernährungs- und Allgemeinzustand des Patienten abhängt, wobei noch psychische Komponenten und Gewöhnungsfaktoren eine Rolle spielen. Praktisch hängt der Ausgang der Vergiftung weitgehend vom Zeitpunkt der Auffindung und den ersten ärztlichen Maßnahmen ab; diese beiden Faktoren dürften auch bei hoher Dosis, großer Wirksamkeit des Präparates und der Applikation sowie ungünstigen individuellen Voraussetzungen in hohem Maße über die Rettung des Erkrankten entscheiden.

Die in der Literatur bekanntgegebenen Werte für toxische und letale Dosierungen sind deshalb auch außerordentlich unterschiedlich und ungenau. Am deutlichsten kommt dies bei den umfangreichen Untersuchungen von Balazs (1934) zum Ausdruck, der Dosen zwischen 1 und 25 g feststellte. Während Lewin (1929) für Veronal als kleinste tödliche Dosis schon 1 g angibt, bezeichnet Hendrych (1934) für das gleiche Mittel erst 4,5 g als toxische Gefahrengrenze und hält erst Mengen von über 10 g für letal; er weist sogar darauf hin, daß schon Intoxikationen mit 15 g überstanden wurden. Bachem (1932) nennt als niedrigste tödliche Dosis für Luminal 1 g, Wojahn (1937) für Adalin 20 g, Hambourger (1940) für Barbitursäurederivate 2,0 g.

Bei unseren Untersuchungen konnten wir als *größte nichttödliche Dosis* feststellen:

für Phanodorm	6 g
Luminal	5 g
Veronal	5 g
Quadronox	14,4 g
Adalin	10 g
Evipan	5 g

Als *kleinste toxische Dosen* sind hervorzuheben:

für Luminal	0,9 g
Phanodorm	0,6 g
Allional 4 Tabl. (= 0,24 g Barbitursäure!)	

Von den Vergiftungen verliefen *letal*:

mit Veronal	76
Luminal	55
Phanodorm	36
Quadronox	15
Medinal	7
Evipan	3
Adalin	2
Veramon	2
Allional	2
Paraldehyd	1
Noctal	1
sonstigen Mitteln	7 Fälle.

Nach der Häufigkeit des tödlichen Ausgangs zu schließen, stehen also *Veronal* und *Luminal* in ihrer Gefährlichkeit weit vor *Phanodorm* und den übrigen genannten Mitteln.

Im allgemeinen wurden die Schlafmittel verständlicherweise in Tablettenform eingenommen, in selteneren Fällen nach Auflösung in Wasser oder anderen Getränken. Nur ganz vereinzelt wurden sie in flüssiger Form oder gar als Pulver verwendet.

Die orale *Applikation* ist selbstverständlich die vorherrschende. Doch wurde in einigen wenigen Fällen das Mittel auch rectal appliziert.

XI.

Eine der am schwersten zu beantwortenden Fragen bei der Schlafmittelvergiftung wie beim Selbstmord überhaupt ist die Frage nach dem *Motiv*. Sie ist im einschlägigen — meist psychiatrischen — Schrifttum oft behandelt worden, ohne daß jedoch eine klare Antwort zu finden gewesen wäre.

Dies trifft in besonderem Maße auf die Eigenmotivierung des Selbstmörders zu, mag es sich nun um bewußte Irreführung der überlebenden Angehörigen und der Öffentlichkeit handeln, oder mag der Betreffende sich selbst nicht über die wahren Gründe seines Entschlusses im klaren gewesen sein. Letzteres ist in Anbetracht der in den meisten Fällen anomalen Gemütslage fast die Regel. So zitiert *Weichbrodt* (1937) den ironischen Ausspruch *Heine's*: „Wenn ein Mensch sich totschießen will, so hat er dazu immer hinlängliche Gründe, aber ob er selbst die Gründe kennt, das ist die Frage!“ und kommt selbst zu der Feststellung, keinen allzu großen Wert auf Statistiken von Motiven legen zu können.

Als kaum zuverlässiger dürfte die Motivierung des Selbstmordes durch Angehörige, Nachbarn, Untersuchungsführer usw. anzusehen sein. Wenn schon der erfahrene Psychiater seine Diagnose mit manchem Fragezeichen versehen muß, um wieviel mehr wird der Laie Irrtümern unterliegen, der einmal seine Schlüsse oft genug nur von äußeren Tatsachen aus ziehen muß, andererseits meist subjektiv nur die Motive gelten zu lassen geneigt sein wird, die er für sich selbst als Suicidgrund anerkennen würde.

Auf den Unterschied von Motiv und Ursache, auf den von *Grubbe* (1940) hingewiesen wird, soll hier nicht näher eingegangen werden.

Was die Problematik des Motives an sich anbelangt, so wird sie von maßgeblicher psychiatrischer Seite durchaus unterstrichen. So weist *Bürger-Prinz* (1947) auf die grundsätzliche Mehrschichtigkeit der Motive sowie auf die Möglichkeit der „Motivbündelung“ hin und betont, wie erstaunlich selten eine aus einem klaren zutage liegenden Motiv herleitbare Handlung sei. Die Zeit, in der wir lebten, sei bei der gedrängten Fülle ihrer Ereignisse besonders dazu angetan, über die Fragwürdigkeit vorgebrachter Motive nachdenken zu lassen. Wie *Loewenberg* (1932) treffend formuliert, ist der Selbstmord der Schlußstein einer längeren seelischen Entwicklung. Dieser nachzugehen ist allenfalls nach mißglücktem Suicidversuch dem Psychiater möglich, post mortem jedoch nahezu ausgeschlossen.

Jede Motivstatistik krankt demnach von vornherein an der Fragwürdigkeit ihrer Angaben und an dem Zwang, äußere Ursachen den inneren Motiven gleichsetzen zu müssen.

Eine besondere Schwierigkeit bildet die Frage der geistigen Zurechnungsfähigkeit des Selbstmörders, speziell die Abgrenzung der echten Psychosen von den Psychopathien, — deren Zunahme *Loewenberg* (1932) unterstreicht, — der echten Geisteskrankheiten von den mehr oder weniger reaktiv auftretenden psychischen Störungen. So einfach es sein mag, die Psyche des Selbstmörders *eo ipso* als abnorm zu bezeichnen (*Grubbe* [1940]), so scheint das doch in vielen Fällen unberechtigt. Die Tendenz, dem Selbstmörder nachträglich eine „Geisteskrankheit“ zu unterstellen, ist — wohl aus gesellschaftlichen und religiösen Gründen — bei Laien wie Ärzten manchmal unverkennbar. So entsinnen wir uns eines Selbstmordfalles in unserer näheren Umgebung, bei dem die kirchliche Bestattung mit militärischen Ehren nur dadurch zu ermöglichen war, daß man sich eben auf eine „Geisteskrankheit“ des Verstorbenen „einigte“. Diese Gesichtspunkte lassen gerade die Angaben über Geisteskrankheiten als Suicidgrund mit einigem Vorbehalt aufnehmen, sofern nicht eine klare psychiatrische Diagnose vorliegt. Aber auch hier betont *Grubbe* (1940) die Unzuverlässigkeit der Statistiken von Psychopathien.

Wenn hier nun trotzdem das Wagnis unternommen wurde, die Motive der Schlafmittelsuicide statistisch auszuwerten, so nur deshalb, weil gerade die hinter uns liegenden Jahre besondere Auswirkungen erwarten lassen, und weil geprüft werden soll, ob die hier gemachten Feststellungen bezüglich der Schlafmittelvergiftung den Ergebnissen früherer Untersuchungen über die Motive des Selbstmords schlechthin entsprechen.

Die nachstehende Aufstellung faßt zum einen die den Polizeiakten entnommenen Motive — besser: Ursachen —, zum anderen zum Vergleich die Entlassungsdiagnosen bei der Psychiatrischen- und Nervenlinik des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf für die Jahre 1945—1948 zusammen (Tab. 4 a und b).

Tabelle 4a:

*Motive von Schlafmittelvergiftungen,
entnommen den Hamburger Polizeiakten der Jahre 1945—48.*

	1945	1946	1947	1948	Ges.
Krankheit, Schmerzen	17	21	23	14	75
Ehestreit, Familienstreit	13	9	12	19	53
Tod oder Trennung von Angehörigen	10	15	10	13	48
Liebeskummer	5	16	9	11	41
Wirtschaftliche Gründe	6	7	7	15	35
Nerven- und Geisteskrankheiten	6	9	10	9	34
Depression, Schwermut	4	7	10	9	30
Besondere Kriegs- und Nachkriegsereignisse	17	4	6	3	30
Ehescheidung, unglückliche Ehe	2	6	9	8	25
Politische Gründe	21	2	1	—	24
Furcht vor Strafe	2	3	4	5	14
Suchten	2	3	5	2	12
Sonstiges (Examen, Entlassung u. a.)	2	5	2	4	13

Tabelle 4b:

*Psychiatrische Diagnosen von Schlafmittelvergiftungen,
entnommen den Unterlagen der Psychiatrischen- und Nervenklinik
des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf.*

	1945—1948
Reaktion	29
Konflikt	24
Bilanz	4
Endogene Depression	4
Ehekonflikt	14
Psychopathie	8
Abusus	46
Unfall	3
Sonstiges	14

In der Motivstatistik fallen zwei Gruppen dominant ins Auge: rund 38 % der Motive gehören in den Problemkreis der Liebe, Ehe und Familie und etwa 17 % der Fälle sind durch körperliche Krankheit und Schmerzen motiviert. Innerhalb der ersten Gruppe ist auffallend, daß die tieferen Zerwürfnisse (Scheidung, unglückliche Ehe, Liebeskummer) — alias Konflikte — im Jahre 1945 eine geringe Rolle zu spielen scheinen, sich in den folgenden Jahren aber nahezu verdreifachen, während die Zahl der reaktiven Verstimmungen (Ehestreit, Familienstreit) sich nicht wesentlich verändert. Zu der zweiten Gruppe, die sich während der Berichtsjahre etwa auf gleicher Höhe hält, ist im übrigen zu bemerken, daß einige dieser Fälle von Unfällen durch Überdosierung schwer abzugrenzen sind, da ja bei schmerzbedingter Schlaflosigkeit leider immer wieder Schlafmittel statt Analgetica verordnet und eingenommen werden.

Depression als Selbstmordmotiv war verhältnismäßig häufig auf den den Polizeiakten beigefügten Totenscheinen zu finden, obwohl die echte „endogene Depression“, die ins Krankheitsbild des manisch Depressiven gehört, recht selten als Suicidgrund vorkommt, wie die Übersicht der exakten psychiatrischen Diagnosen beweist. Diese relativ häufige Angabe mag einerseits darauf beruhen, daß der Begriff der „Depression“ in praxi recht dehnbar ist, andererseits auf den gleichen gesellschaftlichen und religiösen Gründen, auf die bereits eingegangen wurde.

Besonders interessant ist die Gegenüberstellung der Häufigkeit der wirtschaftlichen und der politischen Gründe. Während die Bedeutung der wirtschaftlichen Gründe im Jahre 1948, dem Jahre des hemmungslosesten Schwarzmarktes und Währungsverfalls und der Währungsreform mit ihren teilweise recht harten Auswirkungen, jäh ansteigt, sinkt die Zahl der Suicide aus politischen und rein kriegsbedingten Gründen nach dem außerordentlichen Hochstand des Jahres 1945 in den folgenden Jahren bis zur Bedeutungslosigkeit ab.

Die Zahl der Suchten ist nach den Polizeiakten zu schließen gering. Dieser Eindruck ist jedoch irreführend, da nur die wenigsten polizeilich erfaßt werden. Über den wirklichen Umfang solcher Fälle unterrichtet ein

Blick auf die Zahl der psychiatrischen Diagnosen von Abusus, — gemeint ist hier wohl durchweg chronischer Abusus.

Welche besonderen Eigenheiten zeigt nun die Motivstatistik der Schlafmittelvergiftungen gegenüber den entsprechenden Statistiken beim unspezifischen Selbstmord?

Hier seien die Werte zum Vergleich herangezogen, die *Grubbe* (1940) unter Zusammenfassung mehrerer europäischer Länder fand. Der Anteil der durch körperliche Leiden motivierten Fälle ist hier größer als bei *Grubbes* Suiciden. Demgegenüber ist der Prozentsatz der durch Nerven- und Geisteskrankheiten verursachten Schlafmittelvergiftungen weitaus geringer als bei den unspezifischen Selbstmorden. Daß die Häufigkeit der übrigen Gründe reaktiver und depressiver Art, die der von *Grubbe* unter dem Begriff „Lebensüberdruß“ vage zusammengefaßten Selbstmordmotive ganz beträchtlich übersteigt, ist wohl nur zum Teil auf die psychischen Auswirkungen der besonderen Zeitumstände hinsichtlich einer erhöhten Depressionsbereitschaft (*Loewenberg* [1932]) zurückzuführen. Hier ist es wohl vielmehr die bequeme, schmerzlose und unauffällige Anwendung der Schlafmittel *suicide causa*, die schon bei relativ nichtigen Anlässen und leichten Verstimmungen den Entschluß zum Selbstmordversuch erleichtert.

Zusammenfassung.

Insgesamt 609 Schlafmittelvergiftungen aus den Jahren 1945—48 im Bereich der Hansestadt Hamburg wurden statistisch erfaßt und eingehend ausgewertet. Die bisher festgestellte laufende Zunahme der Vergiftungsfälle war im Berichtszeitraum nicht mehr zu beobachten. Die Gesamtzahl der Vergiftungen in Hamburg wird auf jährlich rund 300—350 Fälle geschätzt. Die weit überwiegende Mehrzahl erfolgte *suicidi causa*. Der durchschnittliche Anteil an den Selbstmorden betrug etwa 14%. Die Neigung zur Benutzung von Schlafmitteln war bei weiblichen Selbstmördern mehr als doppelt so groß als bei männlichen. Die monatliche Häufigkeit der Schlafmittelsuicide hatte ihren Höhepunkt im Frühjahr. Es wurde versucht, die Schwankungen der Monatskurven aus den Zeitverhältnissen zu deuten. An Hand von Lebensaltersstatistiken wird die besondere Gefährdung der 40—50jährigen durch Schlafmittelsuicide aufgezeigt und mit den vorzugsweise dieser Generation aufgebürdeten Belastungen der Kriegs- und Nachkriegszeit erklärt. Im Gegensatz zu früheren Feststellungen ist die Mehrzahl der Vergifteten verheiratet, obwohl die relativ starke Beteiligung der Verwitweten und Geschiedenen auffällt. Es überwiegen die mehr geistig arbeitenden Berufe; die erhöhte Gefährdung der Medizinalberufe (9%) wird betont. Gemessen an der Häufigkeit seiner Verwendung wird auf die Vorzugsstellung des Phanodorms hingewiesen, während das Veronal hinsichtlich der Letalität an erster Stelle steht. Auf Dosierung und Applikation wird näher eingegangen. Nach kritischer Betrachtung von Motiven und Ursachen der Schlafmittelvergiftungen wird der Schluß gezogen, daß hier im Gegensatz zu den unspezifischen Selbstmorden schon leichte psychische Störungen eine besonders große Rolle spielen.

Literatur.

Bachem, C.: Slg. v. Vergift.fälle 3 C 8, (1932). — Balasz, J.: Slg. v. Vergift.fälle 5 C 26, (1934). — Bürger-Prinz, H.: Nervenarzt, 18, 244, (1947). — Fühner, H.: Medizinische Toxikologie, 9 ff., 155 ff., (1943). — Greither, A.: Selbstmord und Erziehung, 61, (Leipzig 1939). — Grubbe, H. W.: Selbstmord, 43 u. 69 ff., (Leipzig 1940). — Hambourger: I. A. M. A. 114, 2015, (1940), Ref. Soehring. — Hendrych, F.: Slg. v. Vergift.fälle 5 C 24, (1934). — Kärber, G.: Schlafmittelmisbrauch, Reichsgesundh.-Bl. 1939, 537—539. — Leschke, E.: Münchn. med. Wschr. 1931/II, 1600. — Lewin, L.: Gifte u. Vergiftungen, 13 u. 427 ff., (Berlin 1929). — Loewenberg, R. D.: Über d. Selbstmord in Hamburg i. d. letzten 50 Jahren (1880—1930), 38 u. 46, (Berlin 1932). — Marri, R.: Slg. v. Vergift.fälle 10 C 51, (1939). — Neureiter, Pietrusky, Schütt: Handwörterb. d. ger. Med. u. narw. Kriminalistik, (Berlin 1940). — Poblisch u. Panse: Schlafmittelmisbrauch, (Leipzig 1934). — Polizeiverordnung üb. Barbitursäureabkömml. v. 25. 11. 39 im RGBl. Nr. 236/39 v. 26. 11. 39. — Siebert, H.: Slg. v. Vergift.fälle 7 C 34, (1936). — Starkenstein, Rost, Pohl: Toxikologie, 46 ff., 317 ff., (Berlin-Wien 1929). — Weichbrodt, M.: D. Selbstmord, 93 u. 144, (Basel 1937). — Wojahn, K.: Slg. v. Vergift.fälle 8 C 47, (1937).

Prof. K. Soehring, Dr. Chr. Commerell,
Hamburg 20, Universitätskrankenhaus Eppendorf, Pharmakolog. Inst.

D. 2.

Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin
der Universität Frankfurt a. M. (Direktor: Prof. Dr. Ferd. Wiethold).

Ein kombiniertes Morphin-Nachweis-Verfahren zur quantitativen Erfassung kleiner Morphinmengen im Urin.

Von

OSKAR GRÜNER.

(Eingegangen am 1. Oktober 1951.)

Nach Untersuchungen von Hass, Forst und Deininger sowie Iglauer stellt die Deckertsche Probe kein absolut spezifisches Verfahren zum Morphin-Nachweis im Urin dar. Diese Autoren weisen darauf hin, daß Chinin, Pyramidon, Prontosil, Dolantin, Codein, Paracodin und Eiweißgehalt im Urin stören könnten. Da andererseits die Deckertsche Probe (1936, 1938) verhältnismäßig einfach und schnell durchführbar ist und zudem (bei Abwesenheit der erwähnten Störstoffe) eine quantitative Bestimmung kleiner Morphinmengen gestattet, hatten wir es uns zur Aufgabe gemacht, durch Modifikation des Arbeitsganges ihre Spezifität zu erhöhen.

Bekanntlich handelt es sich bei der Deckertschen Methode um ein sog. stufenanalytisches Verfahren, bei dem durch Zufügen von Ammoniummolybdat und Salpetersäure zum Verdunstungsrückstand des Essigstereextraktes zunächst der Großteil aller Störsubstanzen gefällt und nach Filtration im klaren Filtrat durch Zugabe von Ammoniumvanadat Morphin nachgewiesen wird. Dabei entsteht nach Deckert ein Morphinum-Vanadin-Molybdänsäure-Komplex. Aus der Trübungsintensität, die nephelometrisch gemessen werden kann, lassen sich Rückschlüsse auf die vorhandene Morphinmenge ziehen.

Ausgehend von der Beobachtung von Frehdén und Huang, die mit dem Fröhdeschen Reagens im Verdampfungsrückstand eines Extraktes aus 10 ccm Urin noch 5—10 γ Mo. nachweisen konnten, haben wir das Deckertsche Ver-

fahren so abgewandelt, daß wir an Stelle des Ammoniummolybdat's zunächst 2 Tropfen *Fröhdes* Reagens (Ammoniummolybdat in konz. Schwefelsäure) zum Verdunstungsrückstand des Essigester-Extraktes zufügen. Bei Morphinanwesenheit tritt dabei die bekannte charakteristische Violett-färbung auf. Anschließend wird mit NaOH die Acidität verringert und im übrigen nach der *Deckertschen* Methode verfahren, d. h. nach Zugabe von Ammoniummolybdat und Filtration Morphinum nephelometrisch nach Zufügen von Ammoniumvanadat nachgewiesen. Der Vorteil liegt in der Zwischenschaltung einer Farbreaktion, mit deren Hilfe sich die bei der *Deckertschen* Probe bis jetzt als Störsubstanz erkannten Stoffe ausschließen lassen, ohne daß dadurch die Arbeitszeit wesentlich verlängert oder die Trübungsmessung beeinträchtigt würde. Bereits *Deckert* (1938) hat darauf hingewiesen — und wir haben das in entsprechend angelegten Versuchsreihen bestätigt gefunden — daß die Salpetersäure, die er zum Ansäuern benutzt, ohne weiteres durch Schwefelsäure ersetzt werden kann. Auch die zur Abschwächung der Acidität des *Fröhdeschen* Reagens benutzte Natronlauge stört das Verfahren in keiner Weise.

Bei der Prüfung der Frage, wie weit die Acidität der konzentrierten Schwefelsäure verringert, d. h. wieviel Natronlauge zweckmäßigerweise zugesetzt werden muß, kamen wir im Prinzip zu demselben Ergebnis wie *Deckert*. Die Säuremenge soll der zugesetzten Molybdatmenge äquivalent sein. Wenn der Säureüberschuß eine gewisse Grenze (nach *Deckert* 0,1 m/1 ccm Lösung) überschreitet, nimmt die Trübungsstärke sehr stark ab. Unterhalb dieser Grenze jedoch ist die Trübungsintensität bis nahe an den Neutralpunkt heran ziemlich konstant.

In wiederholten Versuchen konnten wir uns davon überzeugen, daß sich bei entsprechender Versuchsanordnung wässrige Morph.-hydrochl.-Lösungen, denen zunächst zwei Tropfen *Fröhdes* Reagens zugesetzt worden waren, nach Abschwächung der Acidität mit 3 Tropfen 20%iger Natronlauge und folgender Einwirkung von Ammoniummolybdatlösung und Ammoniumvanadatlösung (in derselben Menge wie bei *Deckert* angegeben) bezgl. ihrer Trübungswerte genau so verhielten wie Morph.-hydrochl.-Lösungen derselben Konzentrationen, die in Parallelversuchen nach der *Deckertschen* Methode behandelt wurden. Auf diese Weise konnten zwei Eichkurven von 20—90 γ Morph. hydrochl. / 2,5 ccm Lsg. gewonnen, werden, die sich absolut deckten.

Es zeigt sich also, daß der geringe Ammoniummolybdatüberschuß, der durch Zugabe des *Fröhdeschen* Reagens entsteht, praktisch nicht ins Gewicht fällt. Dies war auch rein theoretisch nicht zu erwarten, da in der *Fröhdeschen* Lsg. in 1 ccm konz. Schwefelsäure etwa 0,01 Molybdänsäure oder deren Salz vorhanden ist. In zwei Tropfen des Reagens (bei Benutzung von Pipetten mit geringem Ausflußdurchmesser etwa 0,035 ccm) ist demnach eine so geringe Menge anwesend, daß sie gegenüber 0,05 ccm einer 10%igen Ammoniummolybdatlösung vernachlässigt werden kann.

Im einzelnen gestaltet sich der Arbeitsgang des kombinierten Verfahrens in Anlehnung an die 1938 von *Deckert* gegebene Vorschrift wie folgt:

Reagentien: Natr. bicarb.

Essigester

Molybdänschwefelsäure (*Fröhdes* Reagens)

10% wässrige Ammoniummolybdatlösung

2% wässrige Ammoniumvanadatlösung

20% Natronlauge.

1. 25 ccm (filtrierten) Urins werden mit 0,5 Natr. Bicarb. alkalisch gemacht und bis zum Auftreten der ersten Siedebblasen erhitzt. Nach Abkühlung wird in einen Scheidetrichter filtriert und mit 50 ccm Essigester 2 Min. lang ausgeschüttelt. Nach sorgfältiger Trennung der beiden Schichten wird der Essigester in einen Schmelztiegel (*Rosenthal* 101 3) auf dem Wasserbad verdampft. Zu dem Rückstand gibt man 2×1 Tropfen *Fröhdes* Reagens und schwenkt jeweils den Tiegel so, daß möglichst viel vom Rückstand mit dem Reagens in Berührung kommt. Bei *Mo.*-Anwesenheit tritt *fast augenblicklich* zwischen den gelb gefärbten Verunreinigungen ein *violetter Farbton* auf.

2. Nun werden 2,1 ccm Aqua dest. und 3 Tropfen Natronlauge (20 %) zugegeben. Mit einem kleinen Glasstäbchen wird gut umgerührt und aller Rückstand von der Porzellanwand abgeschabt. Danach erfolgt Zugabe von 0,05 ccm Ammoniummolybdatlösung (10 %). Nach einer Stunde wird durch ein Mikrofilter in ein kleines Reagenzglas filtriert (unsere Trichter haben einen Durchmesser von 18 mm; als Filtrierpapier hat sich uns *Schleicher* und *Schüll* Nr. 589^a Blauband bewährt); anschließend wird 0,2 ccm Ammoniumvanadatlösung (2 %) zugegeben. Nach einer weiteren Stunde erfolgt die Messung des Trübungswertes.

Auf folgende Punkte muß besonders geachtet werden:

1. Eine übermäßige Zugabe von Natr. bicarb. soll vermieden werden. Sie führt u. U. zu unangenehmen Emulsionsbildungen, die bei nur mäßiger Alkalisierung kaum auftreten.

2. Es empfiehlt sich, nach Trennung der beiden Schichten im Scheidetrichter und Ablassen der Urinschicht noch 10–15 Min. zu warten. Danach hat sich meistens erneut Harn abgesetzt, der vor dem Verdampfen des Essigesters abgetrennt werden muß.

3. Die Verwendung von Schmelztiegeln an Stelle der üblichen Abdampfschalen hat sich als zweckmäßig erwiesen, weil es so besser gelingt, den Verdampfungsrückstand auf keinem Raum zu konzentrieren.

4. Nach Möglichkeit soll der Schmelztiegel immer nur bis zur Hälfte mit Essigester gefüllt werden, um Verluste durch Verspritzen zu vermeiden.

Zur Prüfung der Frage, ob die Farbreaktion (Teil 1) dieselbe Empfindlichkeit besitzt wie die Trübungsreaktion (Teil 2) haben wir alkaloidfreie Urine mit fallenden Dosen von Morphin. hydrochlor. versetzt und nach dem kombinierten Verfahren behandelt. Dabei zeigte sich, daß in seltenen Fällen auch dann noch ein Nachweis des *Mo.* mit Hilfe des *Fröhdes*chen Reagens möglich war, wenn eine Trübung nach Vanadatzusatz nicht mehr auftrat. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Angaben von *Frehden* und *Huang*, die — wie bereits erwähnt — im Verdampfungsrückstand eines Extraktes aus 10 ccm Urin noch 5–10 γ *Mo.* erfassen konnten. Sie hatten jedoch durch tropfenweises Verdampfen* eine stärkere Einengung des Rückstandes erreicht. Im allgemeinen erwies sich bei unserem Vorgehen die Empfindlichkeit der Farbreaktion und der Trübungsreaktion als gleich

* Nur bei sehr stark verfärbten Urinen hat sich uns ein solches Vorgehen als zweckmäßig erwiesen. Wir haben in solchen Fällen den bis auf einen kleinen Rest verdampften Essigester in eine Bürette gegossen, die fest über einer auf dem Wasserbad erhitzten Porzellanschale eingespannt war, und den Essigester in diese eintropfen lassen. Bei sorgsamer Trennung der Essigester-Urinschicht im Scheidetrichter ist dieses Verfahren jedoch fast immer entbehrlich.

groß, d. h. wir konnten bei Anwesenheit von 20 γ Morphin. hydrochl., dem untersten verlässlichen Wert für die Trübungsmessung, auch stets mit Hilfe des *Fröhdeschen* Reagens Mo. nachweisen.

Bei der Beurteilung der Farbreaktion mittels Molybdänschwefelsäure darf man sich allerdings nicht von den verschiedenen Färbungen der Verunreinigungen beeinflussen lassen. Nach einiger Zeit treten auch in Mo.-freien Rückständen braun-rötliche bis blau-grüne, später nachdunkelnde Verfärbungen auf. Im Gegensatz dazu erscheint aber die violette Farbe des Mo. fast augenblicklich. Um einen Blick dafür zu bekommen, empfiehlt es sich, eine Leerprobe von 25 ccm Urin mit einer solchen, der man eine gewisse Menge Morphin. hydrochl. zugesetzt hat, nach Durchführung des oben angegebenen Verfahrens (Teil 1) vergleichsweise zu betrachten.

Mit dem kombinierten Verfahren haben wir (nach Möglichkeit neben der *Deckertschen* Probe) seit etwa 1 1/2 Jahren in unserem Institut alle Mo.-Nachweise im Harn der von uns überwachten Suchgefährdeten sowie in den uns von der Nervenlinik Frankfurt a. Main und anderen Anstalten übersandten Urinen durchgeführt. Dabei ergab sich folgendes:

In fast jedem Falle, in dem die Farbreaktion (Teil 1) positiv war, trat auch im zweiten Teil des Verfahrens eine mehr oder weniger starke Trübung auf, die eine quantitative Erfassung gestattete. Ihre Intensität entsprach — wie nach den Vorversuchen zu erwarten — der bei dem *Deckertschen* Verfahren auftretenden Trübungsstärke. Vereinzelte Grenzwerte, bei denen die Farbreaktion noch schwach positiv, eine anschließende nephelometrische Messung aber nicht mehr möglich war, lassen sich mit der etwas größeren Empfindlichkeit der Farbreaktion erklären. Auf ihre Beurteilung soll weiter unten noch eingegangen werden. Umgekehrt aber kam es öfters vor, daß eine starke Trübung entstand, die auch bei dem gleichzeitig angestellten *Deckertschen* Verfahren vorhanden war, obwohl die Farbreaktion negativ ausfiel. Während früher auf Grund des „pos. *Deckert*“ Mo.-Anwesenheit angenommen worden wäre oder zumindest ein weiteres Nachweisverfahren hätte angeschlossen werden müssen, konnten wir in solchen Fällen Mo. als trübungsgebende Substanz ausschließen. Durch weitere Identifizierungsverfahren ließ sich dann stets ein anderer Stoff als Ursache der Trübung nachweisen.

Ob es gelingt, mit dem kombinierten Verfahren u. U. andere Alkaloide, die mit Molybdänschwefelsäure charakteristische Färbungen geben, zu erkennen, wurde noch nicht systematisch geprüft. An die Möglichkeit muß jedoch immer, wenn auffallende Farbreaktionen entstehen, gedacht werden.

Wichtig für den Ausschluß aller bei der *Deckertschen* Probe gefundenen Störsubstanzen war die Beantwortung der Frage, wie diese Stoffe mit Molybdänschwefelsäure reagierten. Dazu wurden folgende Versuche unternommen:

1. Zunächst wurden wässrige Lösungen der auf ihre Störfähigkeit zu untersuchenden Substanzen auf dem Wasserbad verdampft und mit *Fröhdes* Reagens versetzt.

2. In verschiedenen Versuchsreihen wurden jeweils 25 ccm Urin mit 100, 200, 300, 500 γ und 1 mg — bei dem Sulfonamid *Supronal* (s. u.) außerdem mit 100 und 200 mg — der fraglichen Substanz versetzt und dann nach dem kombinierten Verfahren weiter behandelt.

3. Falls keine Patientenerine zur Verfügung standen, wurde in Selbstversuchen das zu prüfende Mittel eingenommen und danach der Urin mit oben angegebenem Verfahren untersucht.

Geprüft wurden auf diese Weise: *Chinin*, *Codein*, *Dolantin*, *Paracodin*, *Pyramidon* und *Supronal*. Daneben ergab sich die Notwendigkeit, *Polamidon* in die Untersuchungen einzubeziehen, da wiederholt von Personen, die bei uns überwacht werden, Mo.-Mißbrauch bestritten, Polamidon-Medikation dagegen zugegeben wurde und in Vorversuchen festgestellt werden konnte, daß größere Polamidonmengen die *Deckertsche* Probe zu stören in der Lage sind. Schließlich wurden eiweißhaltige Urine verschiedener Konzentration überprüft. Dabei ergab sich folgendes:

Eiweißhaltige Urine. Angeregt durch die Beobachtungen *Iglauers* haben wir bereits früher mit der verbesserten *Deckertschen* Probe seine bei der *Schirmschen* Abwandlung des *Deckertschen* Verfahrens gefundenen Ergebnisse nachgeprüft. *Iglauer* fand bei eiweißreichen Urinen Störungen und vermutete, daß die vorgeschriebene Menge Molybdänsäure zur vollständigen Eiweißfällung nicht ausreichte, weswegen das restliche Eiweiß erst mit Vanadinsäure niedergeschlagen würde. Gegen diese Annahme hatten wir deshalb Bedenken, weil es uns fraglich schien, ob sich mittels Essigester überhaupt nennenswerte, das *Deckertsche* Verfahren störende Eiweißmengen ausschütteln bzw. bei sorgfältiger Trennung der Essigester-Urinschicht in das Abdampfgefäß überführen ließen.

Tatsächlich konnten wir in wiederholten Versuchen mit Urinen verschiedenen Eiweißgehaltes (0,5; 0,9; 1,0; 1,8; 3,0; 4,0; 5,0; 12; 18; 24 ‰) niemals eine Trübungsbildung bei der *Deckertschen* Probe beobachten, während sich andererseits diesen Urinen zugesetzte kleine Mo.-Mengen stets einwandfrei nachweisen ließen. Dazu war allerdings eine sorgsame Trennung der Essigester-Urinschicht Voraussetzung. Wurden auch nur einige Tropfen sehr eiweißhaltigen Urins mitgerissen, so konnte das einen *negativen* Ausfall der Probe zur Folge haben oder doch die Trübungswerte stark verringern.

Diese vom Eiweiß ausgehende Störung ließ sich sehr gut in der Weise veranschaulichen, daß man einer bestimmten Morphinlösung — wir nahmen immer eine solche von 50 γ Morph. hydrochl. — in parallelen Versuchsreihen eine steigende Menge eiweißfreien und eiweißhaltigen Urins zusetzte, verdampfte und nach dem *Deckertschen* Verfahren weiter behandelte. Dabei zeigte sich, daß bereits wenige Tropfen eines eiweißhaltigen Urins genügen können, um die *Deckertsche* Probe negativ werden zu lassen oder die Trübungsintensität merklich zu verringern, während andererseits eine größere Anzahl von Tropfen eiweißfreien Harns den Mo.-Nachweis nicht beeinträchtigte. Wir nahmen zunächst an, daß bei Eiweißanwesenheit im Rückstand u. U. die gesamte Molybdänsäure zur Fällung des Eiweißes beansprucht würde und dann nicht mehr zur Komplexbildung mit dem Morphin und der Vanadinsäure, auf der — wie erwähnt — die Trübung beruht, zur Verfügung stünde. Durch *nachträgliches* Hinzufügen der Morphinlösung zu verschiedenen bereits mit Ammoniummolybdat und Salpetersäure bzw. Schwefelsäure versetzten Rückständen eiweißhaltiger Proben (in denen die Molybdänsäure also bereits Eiweiß niedergeschlagen hatte) konnten wir zeigen, daß diese Vermutung offenbar falsch war. Obwohl die Molybdatmenge genau so groß war wie bei den vorangegangenen Versuchen und auch das mit Molybdänsäure gefällte Eiweiß in gleicher Menge vorhanden war, trat jetzt eine durch das nachträglich hinzugefügte Morph. hydrochl. entstandene Trübung auf. Es hat also den Anschein, als ob das Mo.-Molekül bei gleichzeitiger Anwesenheit von Eiweiß durch Zufügen von Molybdänsäure *mit dem Eiweiß* zusammen niedergeschlagen wird und infolgedessen nach der Filtration des Niederschlages nicht mehr zur Komplexbildung mit Vanadin-Molybdänsäure zur Verfügung steht. Dies alles trifft aber — wie gesagt — nur dann zu, wenn die Schichten im Scheidetrichter unsauber getrennt worden sind, was unter Beachtung der oben angegebenen Vorsichtsmaßnahmen kaum eintreten dürfte.

Obwohl also bereits bei dem verbesserten *Deckertschen* Verfahren Eiweiß keine Störungen verursachte, wurden trotzdem noch einmal verschiedene Eiweißurine nach dem kombinierten Verfahren behandelt. Wie zu erwarten, trat auch hier keine Trübung auf. Die Farbreaktion fiel stets negativ aus.

Bei allen anderen Versuchen zeigte sich, daß die geprüften Substanzen *Chinin*, *Codein*, *Dolantin*, *Paracodin*, *Pyramidon*, *Supronal* und *Polamidon* weder in reinem Zustande noch nach Zusatz zu Urin, der in der oben beschriebenen Weise weiterverarbeitet wurde, mit *Fröhdes* Reagens eine Farbreaktion gaben, die zu Verwechslungen mit Mo. hätte führen können. Dagegen traten — entsprechend dem z. T. schon von anderen Autoren beobachteten positiven Ausfall der *Deckertschen* Probe — bei Anwesenheit größerer oder kleinerer Mengen dieser Stoffe im Urin auch im zweiten Teil des kombinierten Verfahrens Trübungen auf, die ohne Kenntnis der fraglichen Substanz und der Farbreaktionen als Mo.-Anwesenheit hätten mißdeutet werden können. Allerdings waren dazu bei den einzelnen Medikamenten verschieden hohe Dosen notwendig. So störte z. B. Zusatz von 100—500 γ *Supronal* zu 25 ccm Urin das Verfahren noch nicht, während bei 1 mg bereits eine deutliche Trübung auftrat, die bei 100 mg und 200 mg besonders stark wurde. Damit stimmten auch die Ergebnisse nach *Supronal*-Medikation (15 g in 2 Tagen) überein. Hier traten Störungstrübungen bei dem *Deckertschen* Verfahren und entsprechend dem kombinierten Verfahren auf. *Polamidon* zeigte ein ähnliches Verhalten. Nach Zusatz von 500 γ zu 25 ccm Urin war die Trübungsreaktion negativ. Dagegen zeigte sie bei 1 mg schon einen schwach positiven Ausfall. Bei Medikation von 3mal tgl. 20 Tropfen (3×1 mg) traten keine Störungstrübungen auf. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Angaben von *Soehring und Frahm* sowie den Ausscheidungsuntersuchungen von *Cronheim und Ware*. Nach diesen Autoren erscheinen etwa 5,7 bis 13 % des aufgenommenen *Polamidons* unverändert im Urin wieder, so daß bei der üblichen Dosierung nach dem Ergebnis unserer Vorversuche auch rein theoretisch keine Trübung zu erwarten war. Da sich jedoch die Fälle von *Polamidonsucht* mehrten (*Smoler, Pieck, Sattes, Maier*), muß bei mißbräuchlicher Überdosierung u. U. mit einer Störung der *Deckertschen* Trübungsreaktion gerechnet werden. Der Ausschluß von Mo. durch die Farbreaktion, die auch bei Anwesenheit großer *Polamidon*mengen stets negativ ausfällt, ist dann um so wichtiger.

Aus unseren Versuchen ergibt sich, daß das kombinierte Verfahren geeignet ist, in verhältnismäßig kurzer Zeit einen weitgehend spez. quantitativen Mo.-Nachweis bei geringen Mengen von Ausgangsmaterial und niedriger Mo.-Konzentration zu führen. Die bei der *Deckertschen* Probe hauptsächlich als Störsubstanzen in Frage kommenden Stoffe *Chinin*, *Codein*, *Dolantin*, *Paracodin*, *Pyramidon*, *Supronal* sowie evtl. *Polamidon* lassen sich ausschließen.

Die Auswertung der Ergebnisse des kombinierten Verfahrens geschieht bei uns so, daß Mo.-Anwesenheit nur dann angenommen wird, wenn sowohl der erste wie der zweite Teil des kombinierten Verfahrens, d. h. sowohl die Farbreaktion als auch die Trübungsbildung positiv ist. Zwar ist die Empfindlichkeit der Farbreaktion u. U. etwas größer als die nephelometrisch

erfaßbare Trübungsreaktion, praktisch können sie aber als *gleich groß* angesehen werden. Ihre untere Grenze beträgt 20 γ Morph. hydrochl. Fällt nur der zweite Teil des kombinierten Verfahrens positiv aus, so ist Mo.-Anwesenheit nicht bewiesen. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist dann eine der oben genannten (oder eine andere, bisher noch nicht bekannte) Störsubstanz vorhanden. Umgekehrt betrachten wir auch dann Morphinanwesenheit nicht als erwiesen, wenn nur der erste, nicht aber der zweite Teil positiv ist. Obwohl, wie erwähnt, unter günstigen Umständen die Farbreaktion etwas empfindlicher ist als die Trübungsbildung, muß doch für einen einwandfreien Mo.-Nachweis der positive Ausfall beider Reaktionen verlangt werden, um so mehr, als unter 20 γ die Violettfärbung, wenn überhaupt vorhanden, nur sehr schwach ist.

Die Koppelung von 2 Mo.-Nachweisverfahren in einem Arbeitsgang hat gegenüber anderen „spez.“ Nachweisverfahren den Vorteil doppelter Sicherheit. Da nie vorauszusehen ist, ob neue Medikamente oder bisher auf ihre Störfähigkeit noch nicht geprüfte Stoffe mit einem der üblichen Verfahren ein positives Resultat ergeben, erscheint das besonders wichtig. Die Wahrscheinlichkeit, daß Störung zweier so verschiedener Nachweise wie der Farb- und der Fällungsreaktion zur gleichen Zeit eintritt, ist offenbar sehr gering.

Zusammenfassung.

1. Es wurde ein kombiniertes Morphin-Nachweisverfahren auf der Grundlage der *Deckert*schen Probe beschrieben.

2. Durch Einfügung einer Farbreaktion (*Fröhde*) in das Stufenfällungsverfahren lassen sich die als Störsubstanzen bei der *Deckert*schen Probe bekannten Stoffe *Chinin*, *Codein*, *Dolantin*, *Paracodin*, *Pyramidon* und ebenso *Supronal*, das nach eigenen Untersuchungen stören kann, sowie *Polamidon* (hier ist u. U. an eine Störungsmöglichkeit bei sehr hoher Konzentration zu denken) ausschließen.

3. Das kombinierte Verfahren nimmt praktisch nicht mehr Zeit in Anspruch als das *Deckert*sche. Eine quantitative Erfassung ist wie bei der *Deckert*schen Probe möglich.

4. Durch Koppelung zweier ganz verschiedener Nachweisverfahren (Farb- und Fällungsreaktion) erscheint auch für die Zukunft eine weitgehende Spezifität gewährleistet.

Literatur.

Cronheim und *Ware*: J. of Pharm. and exp. Therap. 92, 99 (1948). — *Deckert*, W.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 180, 656 (1936). — *Deckert*, W.: Z. f. Anal. Chemie 112, 241 (1938). — *Forst*, A. W. u. *Deininger*, R.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 206, 416 (1949). — *Frehdén*, O. u. *Huang*, C. H.: Pharm. Monatshefte 18, 5 (1937). — *Hass*, H.: Die Brauchbarkeit der *Deckert*schen Methode zum Nachweis kleiner Mo.-Mengen. Kiel, Inaug.-Diss. (1939). — *Iglauer*, H.: D. Med. W. 74, 808 (1949). — *Iglauer*, H.: Angew. Chemie 61, 412 (1949). — *Maier*, S.: Med. Monatsschrift 4, 620 (1950). — *Pieck*, K.: Med. Klinik 45, 1429 (1950). — *Sattes*, H.: Deutsche Med. Wschr. 75, 638 (1950). — *Sattes*, H.: Deutsche Med. Wschr. 76, 929 (1951). — *Schirm*, M.: Deutsche Apothekerzeitung 55, 106 (1940). — *Smoler*, H.: Med. Klinik 45, 277 (1950). — *Soehring*, K. u. *Frahm*, M.: Klin. Wschr. 27, 513 (1949).

Dr. med. Oskar Grüner, Frankfurt a. M.,
Institut für gerichtliche Medizin, Forsthausstraße 104.

Hinweise für Autoren

Die in deutscher, englischer, französischer oder italienischer Sprache abgefaßten Manuskripte werden in Maschinenschrift auf einseitig beschriebenen Blättern satzfertig erbeten. Der Text ist so kurz wie möglich zu fassen. Am Ende der Arbeit soll eine kurze Zusammenfassung gegeben werden.

Im Text ist bei der Bezugnahme auf eine andere Arbeit jeweils der betreffende Autorennamen zu nennen. Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzuordnen und nicht zu numerieren; nur wenn verschiedene Arbeiten desselben Autors zitiert werden, ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Die gleichen Zahlen stehen dann im Literaturverzeichnis, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit.

Literaturangaben sollen bei Zeitschriftenbeiträgen Autorennamen, Namen der Zeitschrift, Band-, Seiten- und Jahreszahl entsprechend folgendem Beispiel umfassen: „CIMBAL, G., Slg. Vergift.fälle, Arch. Toxikol. 14, 2 (1952)“; Literaturangaben von Büchern sollen den Autorennamen, vollständigen Titel des Buches, gegebenenfalls Auflagenbezeichnung, Seitenzahl, Erscheinungsort, Verlag und Jahreszahl enthalten (z. B. EICHHOLTZ, F., Lehrbuch der Pharmakologie, 7. Aufl., S. 16, Berlin — Göttingen — Heidelberg, Springer 1951). Die Zeitschriftenabkürzungen sind den „Periodica medica“ zu entnehmen. Bei früheren Arbeiten aus unserer Zeitschrift wird gebeten, mit der vorstehenden Abkürzung (ohne „Arch. Toxikol.“) zu zitieren und vor die Angabe der Band-, Seiten- und Jahreszahl noch die Abteilung (A, B oder C) und die Beitragsnummer zu setzen.

Autorennamen und besonders hervorzuhebende Worte, die im *Kursivdruck* gebracht werden, sind im Manuskript zu unterstreichen. Methodik, Protokolle und weniger wichtige Teile des Textes werden in Kleindruck (*Petit*) gesetzt.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten eine Fahnenkorrektur. Es wird gebeten, diese sofort durchzusehen und an den Herrn Herausgeber zurückzusenden. In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

Abbildungen können in der Regel nicht aufgenommen werden.

Herausgeber und Verlag

Die Methylalkoholvergiftung mit besonderer Berücksichtigung neuartiger Hirnbefunde. Von Dr. med. **Hans Orthner**, Privatdozent an der Universität Göttingen, Mitarbeiter des Max-Planck-Instituts für Hirnforschung Gießen. (Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie. Herausgegeben von H. W. Gruhle-Bonn, H. Spatz-Gießen, P. Vogel-Heidelberg, Heft 74.) Mit 24 Abbildungen. IV, 95 Seiten. 1950. DM 10.50

Die Bezieher des Archivs für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, vereinigt mit Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie, der Deutschen Zeitschrift für Nervenheilkunde und des Zentralblatts für die gesamte Neurologie und Psychiatrie erhalten die Monographien bei Bezug durch den Buchhandel zu einem gegenüber dem Ladenpreis um 10% ermäßigten Vorzugspreis.

Aus den Besprechungen: Die Monographie von HANS ORTHNER bringt eine höchst erwünschte, ausführliche, kritische, zusammenfassende Bearbeitung aller unserer Kenntnisse von der Methylalkoholvergiftung. Insbesondere sind aber auch die persönlichen Erfahrungen ORTHNERS an nicht weniger als 124 tödlich verlaufenen Methylalkoholvergiftungsfällen berücksichtigt. Das Wesentlichste ist, daß genau in einem Drittel der Fälle das Putamen des Gehirns beidseitig symmetrisch von Nekrosen ergriffen ist, dagegen niemals irgendwelche andere Hirngewebe in ähnlicher Weise. Somit ist also diese Veränderung für Methylalkoholvergiftung spezifisch. Auch über den klinischen Verlauf der Methylalkoholvergiftung wird sehr wesentliches mitgeteilt. Der Tod erfolgt fast regelmäßig durch peripheren Kreislaufkollaps. Es wird wahrscheinlich gemacht, daß die nach einer Latenz von 24 bis 48 Stunden auftretenden Vergiftungserscheinungen direkt in den Zellen durch das sich hier langsam bildende Oxydationsprodukt des Methylalkohols, nämlich Formaldehyd, hervorgerufen werden. Der Arbeit sind insgesamt 21 Abbildungen beigegeben und ein außerordentlich umfangreiches Verzeichnis der einschlägigen Literatur (nicht weniger als 13 Seiten). Die Monographie ist somit für den pathologischen Anatomen, den Gerichtsmediziner, aber auch für den Kliniker von hervorragender Bedeutung.

Professor Fischer-Jena in „Zentralblatt für allgemeine Pathologie“

Penicillinbehandlung der Hautkrankheiten. Von Professor Dr. **Alfred Marchionini**, Direktor der Universitäts-Hautklinik Hamburg, und Dr. med. **Hans Götz**, Assistent der Universitäts-Hautklinik Hamburg. Mit 25 Abbildungen. VI, 134 Seiten. 1950. DM 9.60

Inhaltsübersicht: Zur Geschichte des Penicillins. — Die Gewinnung des Penicillins. — Zur Chemie des Penicillins. — Der Einfluß des Penicillins auf die Erreger. — Die Testung der Erreger auf Penicillinempfindlichkeit und Penicillinaseproduktion. Einfacher qualitativer Nachweis des Penicillins im Blutserum. — Die Anwendungsformen des Penicillins bei Hautkrankheiten. — Penicillinnebenerscheinungen. — Bisherige Behandlungsergebnisse bei verschiedenen Hautkrankheiten und unsere eigenen Erfahrungen (in alphabetischer Reihenfolge). — Literatur-, Namen- und Sachverzeichnis.

Die Sulfonamidtherapie. Anzeigen, Grenzen, Medikation. Von Dr. Dr. **H. Dechant**, Wien. IV, 126 Seiten. 1949. (Springer-Verlag, Wien.) DM 6.—

Eine Untersuchung, die gerade in der Ära des Penicillins, Streptomycins und anderer Antibiotica den festen Besitzstand der Sulfonamide aufzeigen und diesen begrenzen soll. Das Buch ist nicht nur eine Zusammenstellung klinischer und sonstiger Erfahrungen, sondern auch gleichzeitig ein praktischer Wegweiser für den Arzt, die Chemotherapie mittels der Sulfonamide zweckentsprechend anzuwenden.

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

